vol. III

TRATAT DE FIZIOPATOLOGIE

sub redacția
Marcel Saragea
Dan Perețianu

EDITURA
ACADEMIEI
ROMÂNE

... publicarea de articole [însă] se înscrie în lupta pentru existenţă a medicilor, ceea ce a făcut să apară... sindromul *publish or perish* (publică sau pieri).

Acad. Marin Voiculescu

Orice progres se cucereşte cu preţul erorilor şi al accidentelor.

A. Bourgouignon

Bibliografia [este] tributul de dreptate cuvenit cercetătorilor care ne-au precedat, netezind calea cercetărilor noastre.

S. Ramon y Cajal

Originalitatea unei lucrări originale este întotdeauna urmărirea unui fapt care nu se încadrează în ideile acceptate pînă atunci.

Cl. Bernard

O compoziţie coerentă este rezultatul natural al unei gîndiri coerente.

Espenshade

ISBN 973-27-0398-9
ISBN 973-27-0397-0

AUTORII

Dr. DANIEL GRIGORIE, medic specialist endocrinolog, Institutul de Endocrinologie „C.I. Parhon".

Dr. DAN PEREȚIANU, medic primar endocrinolog, Departamentul de Endocrinologie și Imunologie aplicată, Spitalul Clinic „Grivița".

Prof. dr. doc. MARCEL SARAGEA, profesor de fiziopatologie, membru al Academiei de Științe medicale.

Dr. DAN SAVA, medic specialist medicină generală, Aeroclubul României.

Dr. HORIA IOAN URSU, medic primar endocrinolog, Institutul de Endocrinologie „C.I. Parhon".

616-092(021)

TRATAT DE FIZIOPATOLOGIE

vol. III

Sub redacția

MARCEL SARAGEA, DAN PEREȚIANU

TREATISE OF PATHOPHYSIOLOGY
vol. III

ТРАКТАТ ФИЗИОПАТОЛОГИИ
том. III

ISBN 973-27-0398-9

ISBN 973-27-0397-0

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
76 117 București, Calea 13 Septembrie, 13

Cuprins

Cuvînt înainte (*M. Saragea*) XXIII

În loc de prefață (*M. Saragea*) XXV

SECȚIUNEA VII. FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI 1

Capitolul 31. Elemente fundamentale în fiziopatologia metabolismelor organismului viu (*Dan Perețianu, Marcel Saragea*) 3

Delimitarea metodologică și nosologică a fenomenului biologic (viu)
- Energia biologică 4
  - Principiile termodinamicii în relație cu sistemele biologice 5
    - Principiul întîi al termodinamicii 6
    - Al doilea principiu al termodinamicii 6
  - „Termodinamica" echilibrului termodinamic în sistemele vii 8
- Substanța viului 15
- Informația biologică 20

Criteriile pentru definirea viului/vieții 23
- Latura substanțială 23
- Latura energetică 26
- Latura informațională 26

Reglare, reactivitate, adaptare, inadaptare în sistemele metabolice ale viului 31
- Reglare 31
  - Autoreglarea 33
  - Reglarea prin reglatori (heteroreglare, reglare extrinsecă) 34
    - Reglarea proporțională 36
    - Reglarea prin derivație 36
    - Reglarea integrată 37
    - Reglarea automatică 37
- Adaptare. Reactivitate 38

Bibliografie 48

Capitolul 32. Fiziopatologia metabolismului celular general (*Dan Perețianu*) 52

Introducere 52

Metabolismul glucidic 61

Introducere 61
  Reglarea metabolică a activității enzimelor ce participă la metabolismul glucozei și la menținerea homeostaziei glicemice . . . 62
Căile de formare a glucozo-6-fosfatului 65
  Formarea G-6-P din glucoză 65
    Fiziopatologia sistemului de penetrare a glucozei în celule 65
      Intoleranța la glucoză 65 ✧ Diabetul renal 65 ✧ Deficitul de hexokinază 66 ✧ Forma postreceptorială a diabetului zaharat 67 ✧ Calea sorbitolului 67 ✧ Creșterea activității hexokinazei 67
  Formarea G-6-P din glicogen. Glicogenoliza 67
    Fiziopatologia glicogenolizei 69
      Boala prin stocaj glicogenic tip II 70 ✧ Boala prin stocaj glicogenic tip III 70 ✧ Boala prin stocaj glicogenic tip V 71 ✧ Boala prin stocaj glicogenic tip VI 71 ✧ Boala prin stocaj glicogenic tip VIII 71 ✧ Boala prin stocaj glicogenic tip IX 72 ✧ Boala prin stocaj glicogenic tip X 72 ✧ Boala prin stocaj glicogenic tip XI 72
  Formarea G-6-P (G-1-P) din alte oze 72
      Fructoza 72 ✧ Galactoza 73 ✧ Manoza 73
    Fiziopatologie 73
      Fructozuria/fructozemia esențială 73 ✧ Intoleranța ereditară la fructoză 73 ✧ Galactozemia 73 ✧ Intoleranța la galactoză 74
  Formarea G-6-P din material neglucidic. Gluconeogeneza . . . 74
    Fiziologie 74
    Fiziopatologia gluconeogenezei 79
      Deficitul de fructoze 1,6 difosfatază 80 ✧ Deficitul de piruvatcarboxilază 81 ✧ Deficitul de fosfoenolpiruvatcarboxilază 81 ✧ Deficitul de lacticdehidrogenază 81
Căile glucozo-6-fosfatului 81
  Glucoliza 81
    Fiziopatologia glucolizei 85
      Scăderea activității glucolizei 85
      Deficitul de glucozofosfat izomerază 85 ✧ Deficitul de fosfofructokinază 85 ✧ Deficitul de triozofosfat izomerază 86 ✧ Deficitul de gliceroaldehidfosfatdehidrogenază 86 ✧ Deficitul de fosfogliceratkinază 86 ✧ Deficitul de 2—3 difosfoglicerat mutază 86 ✧ Deficitul 2—3 di-P-glicerat-fosfatazei 86 ✧ Deficitul de piruvatkinază 86
      Creșterea activității glucolizei 86
  Fiziopatologia decarboxilării acidului piruvic 87
  Glucogeneza 87
    Fiziopatologia glucogenezei 88
      Boala prin stocaj glicogenic tip I 88
  Glicogenogeneza 89
    Fiziopatologia glicogenogenezei 90
      Deficitul de glicogen 90 ✧ Boala prin stocaj glicogenic tip IV 90 ✧ Leprechaunismul 90

- Șuntul pentozic (calea pentozelor) . . . 90
  - Fiziopatologia șuntului pentozic . . . 91
    - Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază 91 ✧ Deficitul de 6-P-gluconat dehidrogenază 92 ✧ Creșterea activității G-6-PDH 92
- Calea acidului glucuronic . . . 92
  - Fiziopatologia căii acidului glucuronic . . . 93
    - Pentozuria esențială. Xilulozuria . . . 93
- Metabolismul mucopolizaharidelor și mucolipidelor . . . 93
  - Tulburări în metabolismul mucopolizaharidelor și mucolipidelor . . . 94
    - Mucopolizaharidozele . . . 94
    - Mucolipidozele . . . 97
- Metabolismul lipidic . . . 97
  - Metabolismul lipidic intracelular propriu-zis . . . 98
    - Metabolismul trigliceridelor (triacilglicerolilor) . . . 98
      - Fiziologie . . . 98
        - Faza catabolică. Lipoliza . . . 99
        - Soarta glicerolului după lipoliză 99 ✧ Soarta acizilor grași după lipoliză Oxidarea acizilor grași 99
        - Faza anabolică. Sinteza trigliceridelor. Lipogeneza . . . 103
      - Fiziopatologia metabolismului trigliceridelor . . . 107
        - Fiziopatologia TAG-genezei (lipogenezei) . . . 107
        - Scăderea genezei de TAG 107 ✧ Creșterea genezei de TAG 107
        - Fiziopatologia lipolizei . . . 107
        - Creșterea lipolizei 107 ✧ Scăderea lipolizei 107
        - Modificarea raporturilor geneză—liză a trigliceridelor . . . 109
        - Lipodistrofiile cu pierdere de țesut gras 111 ✧ Lipodistrofii cu cîștig de țesut gras 112
    - Metabolismul fosfolipidelor . . . 113
      - Fiziopatologia fosfolipidelor (intracelulare) . . . 115
        - Fiziopatologia fosfocolinei și fosfoetanolaminei . . . 115
        - Fiziopatologia derivaților de inozitol . . . 115
        - Deficitul de inozitol 115 ✧ Hiperinozitolemia 116
    - Metabolismul sfingolipidelor . . . 116
    - Metabolismul colesterolului . . . 119
      - Fiziopatologia metabolismului colesterolului (intracelular) 120
  - Metabolismul lipidelor de transport . . . 120
      - Fiziologie . . . 123
      - Fiziopatologie . . . 129
        - Modificări ale biosintezei lipoproteinelor . . . 131
        - Scăderea formării anumitor lipoproteine 131 ✧ Creșterea sintezei lipoproteinelor 134
        - Modificări ale catabolizării lipoproteinelor . . . 137
        - Creșterea catabolizării lipoproteinelor 137 ✧ Scăderea catabolizării lipoproteinelor 137

Metabolismul protidic 139
Metabolismul aminoacizilor 140
Fiziologie 141
Fiziopatologie 142
Tulburări ale ciclului ureei 144
Deficitul de carbamilfosfat-sintetază 144 ✧ Hiperamoniemia tranzitorie 145 ✧ Deficitul de ornitintranscarbamilază 145 ✧ Deficitul de argininsuccinic sintetaza 145 ✧ Deficitul de argininsuccinaza (liază) 145 ✧ Deficitul de arginază 145 ✧ Acidemia organică 145
Tulburări ale metabolismului glicinei 145
Hiperglicinemia noncetozică 146 ✧ Hiperglicinemia cu cetoză 146 ✧ Sarcozemia 146 ✧ Aciduria D-glicerică 147 ✧ Hiperoxaluria 147 ✧ Hiperglicinemia prin blocarea trecerii Gly-acid oxalic 147 ✧ Hiperglicinuria 147
Fiziopatologia metabolismului serinei 147
Etanolaminoza 147
Fiziopatologia metabolismului treoninei 147
Hipertreoninemia 147
Tulburări ale metabolismului alaninei 148
Hiperbeta-alaninemia 148 ✧ Sindroame hipoglicemice prin modificarea metabolismului Ala 148 ✧ Carnozinemia și carnozinuria 148
Tulburări ale aminoacizilor cu catenă ramificată 148
Valinemia 150 ✧ Deficitul de leucin și izoleucin transaminază 150 ✧ Boala urinei ca siropul de arțar 150 ✧ Deficitul multiplu de dehidrogenază 150 ✧ Acidemia izovalerică 150 ✧ Beta-metil-crotonil-glicinuria 151 ✧ Acidemia metilmalonică 151 ✧ Deficitul de β-cetotiolază 151 ✧ Acidemia propionică 152
Tulburări ale metabolismului lizinei 152
Hiperlizinemia persistentă 153 ✧ Zaharopinuria 154 ✧ Hiperlizinemia periodică 154 ✧ Hiperpipecolatemia 154 ✧ Aciduria α-amino-adipică 154 ✧ Deficitul de α-cetoadipic acid dehidrogenaza 154 ✧ Deficitul de Lys-oxidază 154 ✧ Deficitul de Lys-hidroxilază 154 ✧ Hidroxilizinuria 154
Tulburări ale metabolismului aminoacizilor aromatici . . . 154
Hiperfenilalaninemiile 155 ✧ Hipertirozinemia 157 ✧ Alcaptonuria 159 ✧ Hawkinsinoza 159 ✧ Albinismul 159
Tulburări ale metabolismului acidului glutamic 160
Aciduria glutamică 160 ✧ Aciduria α-ceto-glutarică tip I 160 ✧ Aciduria α-ceto-glutarică tip II 161 ✧ Acidemia piroglutamică 161 ✧ Glutationemia 161 ✧ Sindromul de restaurant chinezesc 161
Tulburări ale metabolismului ornitinei 162

Atrofia retiniană 162 ✧ Hiperornitinemia tip II 163

Fiziopatologia metabolismului argininei 163

Deficitul de Arg-Gly-transamidază 163

Tulburări ale metabolismului prolinei și hidroxiprolinei . . 164

Hidroxiprolinemia 164 ✧ Hiperprolinemia I 164 ✧ Hiperprolinemia II 164

Tulburări ale metabolismului histidinei 164

Histidinemia 165 ✧ Urocanic aciduria 165 ✧ Formiminoglutamic aciduria. Sindromul Arakawa 165 ✧ Deficitul de carnozinază 165

Tulburări ale aminoacizilor cu sulf 165

Homocistinuria/Homocistinemia 166 ✧ Cistationuria 167 ✧ Cistinoza 167 ✧ Hipercistinuria 168 ✧ Deficitul de sulfitoxidază 168 ✧ Hipermetioninemia 168 ✧ Hipermercaptolactat-cistein-disulfiduria 169 ✧ Hipometioninemia 169 ✧ Taurinuria 169

Tulburări ale metabolismului triptofanului 169

Triptofanuria 170 ✧ Aciduria xanturenică 170 ✧ Hiperhidroxikinureninemia 170 ✧ Hiperactivitatea Trp-pirolazei 170 ✧ Indicanuria 170 ✧ Hidrincuria și indolilacroilglicinuria 170

Defecte complexe/multiple ale transportului tubulorenal și enteral al unor aminoacizi 170

Hiperdibazic aminoaciduria 171 ✧ Iminoglicinuria familială 171 ✧ Boala Hartnup 171 ✧ Sindromul Lowe 172 ✧ Aminoaciduria dicarboxilică 172 ✧ Histidinuria, cistinuria și lizinuria 172

Biosinteza proteinelor: funcția plastică a funcției generale metabolice 172

Fiziologie 172

Fiziopatologie 173

Metabolismul acizilor nucleici 174

Metabolismul bazelor purinice 174

Fiziopatologie 176

Modificări în activitatea PRPPS 178

Creșterea activității PRPPS 178 ✧ Scăderea activității PRPPS 179

Modificări în activitatea altor enzime ale metabolismului purinic 179

Deficitul de HGPRT 179 ✧ Deficitul de adenozindeamidază 180 ✧ Deficitul de purin 5′-nucleotidază 180 ✧ Deficitul de purinnucleotidfosforilază 180 ✧ Deficitul de adenin-fosforibozil-transferază 180 ✧ Xantinuria 180

Metabolismul pirimidinelor 181

Fiziopatologie 181

Aciduria orotică ereditară 181 ✧ Aciduria β-amino izobutirică 181 ✧ Deficitul de pirimidin 5′-nucleotidază 181 ✧ Sindromul de cromozom X fragil 182

Fiziopatologia acizilor nucleici (în ansamblu) 182
Xeroderma pigmentosum 182
Metabolismul porfirinelor (*Dan Pereţianu, Dan Sava*) 182
Sinteza şi rolul hemului 182
Fiziopatologia porfirinelor 186
Porfiria eritropoetică congenitală 190 ✧ Protoporfiria eritropoetică 191 ✧ Porfiria acută intermitentă 191 ✧ Porfiria variegata 192 ✧ Coproporfiria ereditară 192 ✧ Porfiria cutanea tarda 192 ✧ Anemia piridoxin dependentă 192
Creşterea activităţii căii enzimatice de formare a hemului . 192
Creşterea activităţii porfobilinogen deamidazei 192
Bibliografie 192

Capitolul 33. Fosforilarea oxidativă şi consumul energetic al organismului (*Dan Pereţianu*) 199
Fiziologia fosforilării oxidative 199
Introducere 199
Calea metabolică comună oxidantă 200
Ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs) 201
Bilanţul ATP in cursul ciclului acizilor tricarboxilici . . 201
Fosforilarea oxidativă 203
Faza oxidativă (redox) 204
Faza fosforilantă 207
Cuplarea fazei oxidante cu fosforilarea 208
Raportul energetic oxidativ în organism (*M. Saragea, Dan Pereţianu*) 210
Activitatea tisulară 210 ✧ Mărimea corpului 212 ✧ Metabolismul bazal 213 ✧ Acţiunea dinamică specifică 215
Fiziopatologia fosforilării oxidative 216
Modificări ale transferului de electroni (ale oxidării) 216
Modificări ale cuplării fosforilării cu oxidarea 218
Scăderea cuplării fosforilării cu oxidarea 218
Creşterea cuplării fosforilării cu oxidarea 220
Creşterea cuplării P/O ca fenomen adaptativ scăderii concentraţiei citocromilor 220
Obezitatea 220
Bibliografie 226

Capitolul 34. Fiziopatologia echilibrului hidroelectrolitic (*Horia I. Ursu*) 228
Echilibrul hidroelectrolitic 228
Noţiuni de fiziologie 228
Structura compartimentală a apei 228
Schimburile hidroelectrolitice transmembranare 233
Schimburile dintre sectorul celular şi compartimentul interstiţial 233
Schimburile transmembranare dintre compartimentul intravascular şi cel interstiţial 234
Reglarea circulaţiei hidrosaline în organism 235
Reglarea aportului hidrosalin. Senzaţia de sete şi apetitul pentru sodiu 236

Absorbția și repartiția hidrosalină 241
Reglarea eliminărilor hidrosaline 242
Fiziopatologia echilibrului hidroelectrolitic. 252
Deshidratarea 252
Deshidratarea hipertonă 253 ✧ Deshidratarea hipotonă 255 ✧ Deshidratarea izotonă 257
Hiperhidratarea 258
Hiperhidratarea hipertonă 259 ✧ Hiperhidratarea izotonă (edemul) 259 ✧ Hiperhidratarea hipotonă (globală) 266
Capitalul de sodiu al organismului 268
Noțiuni de fiziologie 268
Fiziopatologia capitalului de sodiu al organismului 270
Hiponatremia 271
Hipernatremia 276
Capitalul de clor al organismului 278
Noțiuni de fiziologie 278
Fiziopatologia capitalului de clor al organismului 279
Hipocloremia 280
Hipercloremia 280
Capitalul de potasiu al organismului. 280
Noțiuni de fiziologie 280
Fiziopatologia repartiției și capitalului de potasiu 284
Tulburările globale ale capitalului de potasiu 284
Tulburările repartiției intercompartimentale ale capitalului potasic 286
Variațiile cantitative ale kaliemiei 287
Hipokaliemia 287
Hiperkaliemia 292
Bibliografie 295

Capitolul 35. **Echilibrul acido-bazic** (*Daniel Grigorie*) 297

Noțiuni de fiziologie 297
Concentrația ionului de hidrogen 297
Sursele ionilor de hidrogen 297
Sursa metabolică 298
Sursa respiratorie 299
Sursele bazelor 299
Sistemele tampon 299
Sistemul tampon acid carbonic/bicarbonat 300
Sistemele tampon ale fosfaților și proteinelor 301
Tamponarea CO_2 301
Reglarea renală a secreției ionului de hidrogen 302
Mecanisme generale 302
Secreția H^+ în tubii proximali 304
Secreția H^+ în nefronul distal 305
Fiziopatologia echilibrului acido-bazic 306
Definirea formelor clinice ale tulburărilor acido-bazice . . 306
Tulburările acido-bazice 308
Acidoza respiratorie 308
Alcaloza respiratorie 310

    - Acidoza metabolică 310
    - Alcaloza metabolică 318
- Bibliografie 321

Capitolul 36. Metabolismul fosfocalcic și al magneziului (*Daniel Grigorie*) 322

- Noțiuni de fiziologie 322
  - Calciul și fosforul în țesutul osos 322
  - Calciul și fosforul în lichidul extracelular 324
    - Calciul 324
    - Fosforul 325
    - Metabolismul intracelular al calciului și fosforului 326
      - Ca^{+2} ca mesager secund 330
      - Interacțiunea sistemului mesager al calciului cu alte sisteme similare 334
        - Relația cu sistemul mesager al cAMP 334
        - Relația cu sistemul mesager al cGMP 335
        - Relația dintre sistemul mesager al Ca^{+2} cu „cascada" acidului arahidonic și fosfatidilinozitolii 336
    - Biodinamica fosfocalcică 337
      - Interrelația calciu-fosfor în plasmă 337
      - Intestinul 337
      - Rinichii 338
        - Excreția renală a calciului 338
        - Excreția renală a fosfaților 340
      - Osul 341
      - Reglarea endocrină a concentrației calciului și fosforului în lichidul extracelular (homeostazia minerală) 343
    - Capitalul de magneziu și funcțiile magneziului 345
- Fiziopatologia metabolismului fosfo-calcic-magnezic (tulburările homeostaziei minerale) 346
  - Hipercalcemia 346
    - Cauze de hipercalcemie 346
      - Tumori maligne 346
      - Hiperparatiroidism primar 348
      - Hipercalcemia hipocalciurică familială 349
      - Alte boli endocrine 349
      - Boli granulomatoase 350
      - Intoxicații vitaminice 350
      - Insuficiența renală 351
      - Imobilizarea 351
      - Hipercalcemia idiopatică a nou-născutului 351
      - Medicamente 352
    - Consecințele hipercalcemiei 352
      - Efectele pe rinichi 353 ✧ Hipercalcemia și tensiunea arterială 353
    - Principiile fiziopatologice ale tratamentului hipercalcemiei 353
  - Hipocalcemia 354
    - Mecanisme generale 355
    - Cauze de hipocalcemie 355
      - Hipoparatiroidismul 355

- Deficitul de vitamină D . . . 357
- Creşterea influxului calcic în oase . . . 357
- Hiperfosfatemia acută . . . 358
- Malabsorbţia . . . 358
- Sindromul de şoc toxic . . . 358
- Chelatorii de calciu . . . 358
- Hipercalcitoninemia . . . 358

Hipofosfatemia şi deficitul de fosfor . . . 358
- Hipofosfatemia moderată . . . 358
- Hipofosfatemia severă . . . 360
- Consecinţele hipofosfatemiei . . . 361

Hiperfosfatemia . . . 364

Fiziopatologia metabolismului magneziului . . . 365
- Hipomagneziemia . . . 365
  - Tulburări gastrointestinale . . . 366
  - Pierderi renale de magneziu . . . 366
  - Alte cauze de hipomagneziemie . . . 367
  - Interrelaţii hipomagneziemie—cationi intracelulari . . . 367
    - Interrelaţiile dintre metabolismul magneziului şi calciului 367 ✧ Interrelaţiile dintre metabolismul magneziului şi potasiului 368
  - Consecinţele depleţiei de magneziu . . . 368
- Hipermagneziemia . . . 369
  - Simptomele hipermagneziemiei acute . . . 369
  - Sindromul excesului cronic de Mg . . . 369

Capitolul 37. Fiziopatologia ţesutului osos şi a reglării metabolismului fosfocalcic la nivel osos (*Daniel Grigorie*) . . . 370

Noţiuni de fiziologie . . . 370
- **Biochimia matricei extracelulare** . . . 370
  - **Componenta organică** . . . 370
    - **Colagenul** . . . 370
    - **Proteine necolagene** . . . 372
  - Componenta anorganică . . . 373
- Histologia osului (celulele ţesutului osos) . . . 374
- Mecanisme ale formării şi rezorbţiei osoase . . . 376
  - Formarea osului . . . 376
  - Mineralizarea matricei osoase şi rezorbţia osului . . . 376
  - Remodelarea scheletului . . . 377
- Factori de reglare în formarea şi rezorbţia osului . . . 378
  - Hormonii . . . 378
    - Hormonul paratiroidian . . . 378
    - Calcitonina . . . 383
    - Sistemul endocrin al vitaminei D . . . 384
    - Glucocorticoizii . . . 388
    - Hormonii sexuali . . . 389
    - Hormonii tiroidieni . . . 390
    - Insulina . . . 390
    - Hormonul de creştere (GH) şi somatomedinele . . . 390

- Factorii de creștere 391
  - Factorii de creștere sistemici 391
  - Factorii de creștere locali 392
- Ionii (Ca, P) 393

Fiziopatologia țesutului osos 393
- Osteoporoza 393
  - Mecanisme fiziopatologice 393
    - Densitatea osoasă inițială 394
    - Diminuarea masei osoase cu vîrsta 394
    - Factori sporadici 396
    - Factori nutriționali 396
    - Factori comportamentali 396
  - Forme clinice 396
    - Osteoporoza primară 397
    - Osteoporoza secundară 399
- Osteomalacia și rahitismul 402
  - Definiție. Aspecte histologice 402
  - Clasificare fiziopatologică 402
    - Tulburări ale sistemului endocrin al vitaminei D . . . 405
    - Tulburări ale homeostaziei fosfaților 407
    - Deficitul de calciu 407
    - Boli primare ale matricei osoase 408
    - Inhibitori ai mineralizării 408
  - Aspecte biochimice 409
- Osteoscleroza 409
  - Definiție. Nomenclatură. Mecanisme fiziopatologice generale 409
  - Clasificare histomorfometrică 410
    - Osteoscleroza trabeculară 410
    - Osteoscleroza mixtă corticală și trabeculară 411
    - Osteoscleroza corticală 413
    - Osteoscleroza focală 413
    - Osteonecroza 414
- Osteocondrodisplaziile 415
- Boala Paget 418
- Calcificări și osificări ectopice 418
  - Calcificări ectopice 418
  - Osificări ectopice 419

Bibliografie 420

Capitolul 38. Fiziopatologia metabolismului hepatic. Insuficiența hepatică (*Marcel Saragea, Dan Perețianu*) 423

Unitatea morfofuncțională hepatică. Acinul hepatic 423

Funcțiile ficatului 424
- **Funcția hematopoetică** 425
- **Funcția de homeostazie circulatorie** 426
- **Funcția de depozit** 426
- **Funcția antitoxică** 427
- **Funcții legate de metabolismul intermediar** 427
- **Funcția de apărare antiinfecțioasă și proimunologică** 428
- **Funcția de regenerare** 428

Funcţia de termoreglare 429
Funcţia de biligeneză 429
Insuficienţa hepatică 434
Definiţie 434
Fiziopatologia insuficienţei hepatice 436
Asinergismul funcţional 436
Tulburări biochimice şi energetice 437
Sindroame fiziopatologice 439
Sindromul dismetabolic 439
Sindromul de citoliză hepatică 444
Sindromul toxic 444
Sindromul discrinic 445
Sindromul imunologic 446
Sindromul de hipertensiune portală 446
Etiologie 446
Patogenie 448 ✧ Consecinţele blocului sinusoidal 449 ✧
Ascita 451 ✧ Hemoragiile prin deficite vasculare 452
Encefalopatia hepatoportală 453
Patogenia EHP 453
Coma hepatică 459
Sindromul icteric 461
Icterele prehepatice 461
Icterele hepatocelulare 463
Icterele posthepatice 469
Bibliografie 469

SECŢIUNEA VIII. FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI 471

Capitolul 39. Fiziopatologia integrării digestive. Mecanisme generale (*Marcel Saragea*) 473

Definiţii 473
Reglarea sistemului digestiv-absorbtiv 479
Componenta nervoasă 479
Noţiuni de fiziologie 479
Tulburări funcţionale ale tubului digestiv 482
Tulburări de sensibilitate ale tubului digestiv 484
Durerea digestivă 484
Contractura musculară 488
Senzaţia de plenitudine 488
Pirozisul 488
Greaţa 489
Forme patogenice 489
Componenta endocrino-umorală 490
Noţiuni de fiziologie 490
Noţiuni de fiziopatologie a sistemului endocrin digestiv 495
Mecanismele de protecţie a sistemului digestiv 500
Mecanisme fizice, chimice şi biochimice 500
Noţiuni de fiziologie 500
Noţiuni de fiziopatologie a mecanismelor fizice, chimice şi biochimice de protecţie a mucoasei digestive 503
Ulcerul peptic 504 ✧ Enteropatii 506

Mecanismele imunologice 506
Noțiuni de fiziologie 506
Noțiuni de fiziopatologie a sistemului imun digestiv . . . 508

Capitolul **40. Fiziopatologia fazei conștiente a digestiei** (*Marcel Saragea*). 513
Comportamentul motivațional al alimentației. 513
Noțiuni de fiziologie. 513
Fiziopatologia senzației de foame, sațietate și apetit. 518
Formarea bolului alimentar 519
Noțiuni de fiziologie 520
Saliva 520
Masticația. 524
Fiziopatologia formării bolului alimentar 524
Fiziopatologia secreției salivare 524
Fiziopatologia masticației 526
Transportul bolului alimentar. Deglutiția 527
Noțiuni de anatomie funcțională 527
Noțiuni de fiziologie 529
Fiziopatologia deglutiției 532
Disfagiile bucofaringiene 534
Fiziopatologia disfagiilor prin afectarea etapei de transport esofagian (sindromul esofagian) 535
Defecația 541
Noțiuni de fiziologie 541
Fiziopatologia defecației 543
Bibliografie 544

Capitolul **41. Fiziopatologia fazei vegetative a digestiei** (*Marcel Saragea*). 555
Fiziopatologia secreției gastrice 555
Noțiuni de morfohistologie și fiziologie 556
Mucoasa gastrică 557
Digestia și absorbția gastrică 562
Reglarea activității secretorii și motorii a stomacului 564
Fiziopatologia activității secretorii a stomacului 568
Variațiile cantitative ale secreției gastrice 568
Hipersecreția de suc gastric 569
Achilia 571
Forme clinice 571
Caracteristici fiziopatologice 572
Modificări calitative ale secreției gastrice. 574
Modificări selective cantitative ale unor componente ale sucului gastric. 574
Hipersecreția și hiposecreția de pepsinogen 574
Tulburările secreției de acid clorhidric 575
Modificări calitative ale compoziției sucului gastric 581
Fiziopatologia activității musculare și aparatului sfincterian al stomacului 581
Noțiuni de morfofiziologie 581
Fiziopatologia activității motorii a stomacului 584
Tulburările de tonus gastric 584
Tulburări ale mișcărilor peristaltice 586
Tulburările activității motorii a pilorului. 586

Tulburări de evacuare a stomacului 588
Evacuări accelerate 588
Evacuări întîrziate 588
Evacuări inversate 589
Fiziopatologia secreției intestinale (tulburări de formare a chilului intestinal) 592
Generalități 592
Fenomenul de exsudație proteică 593
Noțiuni de morfofiziologie a intestinului subțire 595
Sucul intestinal propriu-zis 598
Fiziopatologia secreției intestinale 599
Hiposecreția 599 ✧ Hipersecreția 599
Pancreasul exocrin 600
Noțiuni de morfofiziologie 600
Fiziopatologia pancreasului exocrin 602
Scăderea masei parenchimului secretor. 605
Modificări în mecanismele de reglare. 607
Funcția biliodigestivă a ficatului 608
Noțiuni de morfofiziologie 608
Fiziologia secreției biliare 608
Noțiuni de fiziologie a sărurilor biliare 610
Fiziopatologia funcției biliodigestive a ficatului 611
Fiziopatologia metabolismului acizilor biliari (sindromul biliodigestiv) 612
Digestia intestinală (intraluminală). Sinteză 613
Noțiuni de fiziologie 613
Fiziopatologia digestiei intraluminale (sindromul de maldigestie) 617
Fiziopatologia absorbției intestinale și a digestiei enzimo-parietale. . . . 619
Noțiuni de morfofiziologie 619
Absorbția glucidelor 621
Absorbția proteinelor. 622
Absorbția lipidelor 623
Fiziopatologia absorbției. Sindromul de malabsorbție 624
Malabsorbția de origine digestivă 628
Malabsorbția secundară (maldigestia) 629
Malabsorbția secundară tulburării digestiei gastrice. . 629
Malabsorbția secundară maldigestiei intestinale. . . 629
Malabsorbția prin afecțiuni ale aparatului enterocitar. . . 630
Malabsorbția globală 631
Malabsorbția primară selectivă 632
Alte mecanisme care generează malabsorbții selective . 635
Activitatea motorie a intestinului 638
Noțiuni de morfofiziologie 638
Fiziopatologia activității motorii a intestinului 639
Fiziopatologia activității motorii a duodenului 640
Hiperperistaltismul intestinal 641
Sindromul diareic 642
Clasificarea diareilor 644
Spasmul și ocluzia intestinală 645
Ocluziile intestinului subțire 646

Ocluziile colonului . . . 648
Constipația . . . 648
Colonul iritabil . . . 652
Formarea materiilor fecale . . . 652
Funcția florei microbiene colice . . . 654
Flora microbiană intestinală . . . 654
Noțiuni de fiziologie . . . 654
Fiziopatologia disbacteriozelor . . . 657

SECȚIUNEA IX. FIZIOPATOLOGIA RESPIRAȚIEI EXTERNE . . . 663

Capitolul 42. Funcția respiratorie și de apărare a aparatului respirator (toraco-pulmonar) Generalități (*Marcel Saragea*) . . . 665

Noțiuni de anatomie funcțională și fiziologie . . . 666
Introducere . . . 666
Funcția respiratorie (ventilație) . . . 669
Elemente de morfologie funcțională . . . 669
Nivelul naso-faringo-laringian . . . 669
Nivelul traheo-bronhic . . . 669
Nivelul bronhiolo-alveolar . . . 672
Structuri auxiliare căii aeriene . . . 674
Funcția de conduct aerian. Fluxurile de aer . . . 675
Funcția de apărare . . . 678
Elemente de morfologie funcțională . . . 678
Nivelul traheo-bronhic . . . 679
Nivelul bronhiolo-alveolar . . . 682
Mecanisme de apărare . . . 684
Mijloace mecanice . . . 684
Mecanisme umorale . . . 685
Mecanisme celulare . . . 686
Mecanisme complexe imunologice . . . 687
Fiziopatologia funcției de apărare . . . 689
Fiziopatologia mijloacelor mecanice . . . 689
Fiziopatologia secreției bronhice . . . 689
Fiziopatologia dinamicii muco-ciliare . . . 689
Fiziopatologia aeropoluanților . . . 690
Fiziopatologia fagocitozei . . . 692
Fiziopatologia reactivității imune la nivel bronho-alveolar . . . 693

Capitolul 43. Fiziopatologia ventilației pulmonare (*Marcel Saragea, Dan Perețianu*) . . . 695

Noțiuni de fiziologie clinică . . . 695
Mecanica ventilației pulmonare . . . 695
Mișcările respiratorii . . . 695
Inspirația . . . 695
Expirația . . . 696
Forțe responsabile de mișcările respiratorii . . . 697
Retracția elastică a plămînului . . . 697
Rezistența elastică a cutiei toracice . . . 698
Rezistenta tisulară . . . 699

Forţele necesare învingerii rezistenţei la flux în condiţii normale 699
Cuplul plămîn-pleură-cutie toracică 699
Parametri clinico-funcţionali ai mecanicii ventilatorii 700
Volume şi capacităţi 700
Travaliul respirator 709
Complianţa. Forţa elastică 710
Rezistenţa la fluxul de aer. Forţe vîscoase 712
Difuziunea gazelor respiratorii 718
Factori ce condiţionează difuziunea gazelor 719
Legile fizice ce guvernează schimburile respiratorii 719
Structura şi funcţia barierei aer-sînge 720
Faza sanguină a difuziunii gazelor respiratorii 721
Capacitatea de difuziune pulmonară 722
Perfuzia capilarelor alveolare 725
Raportul ventilaţie-perfuzie 726
Distribuţia ventilaţiei. Ventilaţia alveolară 728
Zone ventilatorii funcţionale 733
Factori determinanţi ai ventilaţiei alveolare 735
Proprietăţile mecanice pulmonare 736
Gradientul de presiune pleurală 736
Reglarea ventilaţiei pulmonare. Controlul respiraţiei 737
Centrii respiratori 737
Componenta chimică 739
Reflexele respiratorii 742
Reflexe de origine toraco-pulmonară 742
Reflexe de origine periferică 744
Reflexe de origine centrală 745
Fiziopatologia respiraţiei externe 745
Fiziopatologia ventilaţiei 746
Definiţie 746
Fiziopatologia forţelor elastice ale plămînilor 749
Alterare complexă, mixtă (neidentificată) 749
Manifestări fiziopatologice 749
Mecanisme de compensare 751
Fiziopatologia surfactantului 754
Mecanisme fiziopatologice 754
Situaţii clinice 754
Fiziopatologia forţelor elastice ale cutiei toracice 756
Mecanisme de compensare 757
Fiziopatologia forţelor tisulare (diafragm—mediastin) 757
Afectarea diafragmului 757
Tulburări de origine mediastinală 758
Fiziopatologia creşterii rezistenţei la flux în conductul aerifer 759
Definiţie 759
Mecanisme fiziopatologice 760
Forme clinice particulare 765
Criza de astm bronhic 765
Alte condiţii clinice dispneizante 768
Fiziopatologia forţelor elastice de origine pleurală. Fiziopatologia cuplului plămîn-pleură-cutie toracică 769

Mecanisme fiziopatologice 769
Forme clinice de colabare. Pneumotoraxul 771
Pneumotoraxul spontan 771
Fiziopatologia neurogenă a ventilației 773
Tulburările ritmului respirator 773
Respirația Cheyne-Stokes 774
Respirația Biot 775
Tulburările de frecvență și amplitudine 775
Fiziopatologia tulburărilor de difuziune a gazelor respiratorii 776
Mecanisme fiziopatologice 777
Lungimea anormală a căii de difuziune 777
Reducerea suprafeței de difuziune 778
Scurtarea timpului de contact al sîngelui cu aerul alveolar . . 778
Forme clinice particulare 779
Pneumopatiile interstițiale fibrozante (PIF) 780
Pneumopatii infiltrative eozinofilice (PIE) 783
Fiziopatologia perfuziei teritoriului alveolar 783
Afecțiuni ce determină scăderea perfuziei 785
Fiziopatologia raportului ventilație/perfuzie 786
Mecanisme fiziopatologice 786
Absența ventilației cu perfuzie normală 786
Absența perfuziei cu ventilație normală (sau crescută) 788
Hipoventilație cu normoperfuzie 788
Ventilație crescută cu perfuzie relativ deficitară 789
Fiziopatologia distribuției ventilației alveolare 790
Fiziopatologia emfizemului și a altor afecțiuni ale parenchimului pulmonar 790
Definiție 790
Morfopatologie 790
Evoluție 791
Forme clinice 792
Mecanisme fiziopatologice 793
Forma panacinară 793
Forma centrolobulară 797
Sindromul obstructiv 797
Tulburarea amestecului de gaze în plămîni 798
Clasificarea fiziopatologică și clinică a disfuncțiilor toraco-pulmonare . . 798
Clasificarea fiziopatologică 799
Insuficiența respiratorie manifestă 799
Insuficiența respiratorie latentă 799
Pseudoinsuficiența respiratorie 800
Sindromul spastic, sindromul de hiperventilație și sindromul de hipoventilație a spațiului mort 800
Clasificarea clinică 800
Disfuncții respiratorii obstructive 802
Disfuncții respiratorii restrictive 803
Disfuncții ventilatorii mixte 803
Clasificarea patogenică 804
Insuficiența ventilatorie 804
Insuficiența alveolocapilară 805

Disfuncții respiratorii de origine centrală 805
Tulburări ale circulației pulmonare 806

Capitolul 44. **Fiziopatologia aportului extern de oxigen. Hipoxia hipoxică** (*Marcel Saragea*) 808

Hipobarismul 809
Noțiuni de fiziologie clinică 809
Fiziopatologia hipobarismului 809
Hipoxia hipoxică 809
Hipoxia de altitudine 811
Vicierea atmosferei 813
Hiperbarismul 814
Noțiuni de fiziologie clinică 814
Fiziopatologia hiperbarismului 814
Bibliografie 815

Capitolul 45. **Fiziopatologia circulației pulmonare** (*Marcel Saragea*) 818

Noțiuni de anatomie funcțională 818
Noțiuni de fiziologie clinică 822
Reglarea presiunii arteriale pulmonare 825
Factori implicați în hemodinamica pulmonară 827
Fiziopatologia circulației pulmonare 833
Dereglările primitive ale micii circulații 833
Clasificarea fiziopatologică a hipertensiunilor pulmonare (HP) în funcție de mecanismul predominant 835
Mecanisme pasive 835
Mecanisme active 837
Clasificarea fiziopatologică a hipertensiunilor arteriale pulmonare în funcție de sediul și durata obstacolului 838
Fiziopatologia edemului pulmonar acut 839
Cordul pulmonar 842
Bibliografie 844

Abrevieri (*Dan Perețianu*) 845

Indice de termeni (*Dan Perețianu*) 851

Contents 925

Cuvînt înainte

Au trecut 15 ani de cînd a fost concepută editarea primului tratat de fiziopatologie în limba română; primele două volume apărute în prealabil în Editura Academiei Române nu au fost decît de tatonare, de sondaj a opiniei publice medicale. Succesul de librărie și apoi premiul Gh. Marinescu al Academiei Române au constituit pentru noi un stimul și un îndemn de a continua și completa opera începută, desigur completată cu unele sugestii primite din partea publicului cititor. Am primit și critici: unele fundamentate, din partea cititorilor care au înțeles strădaniile noastre; altele din partea celor care nu le-au înțeles, fie că nu le-au citit cu atenție, fie că nu au dorit să le înțeleagă, din rea credință, ignoranță sau atît din rea credință cît și din ignoranță, caracteristice celor pervertiți intelectual. Aceștia din urmă, fie că nu au putut, fie că nu au dorit să înțeleagă strădaniile noastre; pe aceștia nu-i numesc dar îi cunosc și-i desfid ori unde s-ar afla ei.

Noi am urmărit să publicăm un tratat care să se adreseze tuturor medicilor și studenților în medicină un tratat care să fie util formării gîndirii medicale, evitînd (desigur pe cît posibil) descrierea de entități morbide concrete, cu etiologia, patogenia, simptomatologia lor; le-am utilizat rar și rezumativ numai în măsura în care erau necesare exemplificări. În acest sens ne-am străduit să construim urzeala, adică fondul gîndirii medicale care stă la baza „țesăturii" desenului colorat ce dă splendoarea covorului. „Țesătura" care acoperă urzeala, adică gîndirea medicală, ar trebui să stea la baza înțelegerii patogeniei simptomatologiei, formelor clinice etc., a entităților morbide concrete care dau culoare și strălucire activității medicale și conținut utilității sale sociale. Tratăm pe larg de exemplu insuficiența oxigenului, prin tulburarea aportului, transportului și utilizării lui; aceasta reprezintă urzeala pe fondul căreia clinicianul studiază pneumonia, pleurezia etc., infarctul de miocard, anemiile etc. adică etiologia, patogenia, simptomatologia, formele clinice, tratamentul etc., care stau la baza activității sale sociale.

Prof. Dr. M. SARAGEA

În loc de prefață

Tulburările funcționale preced, de multe ori, pe cele organice, localizate; cunoașterea mecanismului primelor are o importanță decisivă în profilaxia ultimelor. Acesta (mecanismul tulburărilor funcționale) capătă din ce în ce mai mult contur, paralel cu progresele realizate în cunoașterea structurii și funcției receptorilor și a peptidelor cu funcție hormonală de organ (hormonologie de organ); rolul lor fiziologic permite pătrunderea în intimitatea mecanismelor care explică adaptarea funcției celulare la necesități, prin intermediul unui semnal de control care implică existența unui receptor, situat fie pe celula „țintă", fie pe o celulă intermediară de „releu" etc.

I. RECEPTORUL

Una din achizițiile importante ale fiziologiei moderne este delimitarea noțiunii de receptor, pînă nu demult intuită. Actualmente se știe că receptorul este o proteină, mai exact o glicoproteină, sau o altă moleculă reglatoare, care, stimulată de una, uneori mai multe peptide de organ și asociată cu o enzimă sau sistem enzimatic, formează un ansamblu capabil să recunoască specific un semnal de control, să-l amplifice, sau să-l inhibe și să-l transmită metabolismului celular, prin intermediul unui al doilea sistem de semnalizare (un al doilea mesager) de tipul cAMP sau ionului de Ca^{2+}. Ansamblul la care ne referim, vehiculînd o informație neuro-endocrină sau umorală, controlează răspunsurile funcționale (secreție, motilitate, creștere sau diferențiere) celulare. Deci ele (răspunsurile celulare) implică, pe lîngă existența receptorilor specifici situați fie pe celule „țintă" fie pe celule intermediare (de releu), și existența unor circuite de control spre, sau de la celulele efectoare (sistem feed-back).

Înseamnă că din punct de vedere al fiziologiei de organ, receptorul poate fi definit ca o entitate biochimică care permite stabilirea de relații funcționale între două ansambluri:

— unul, al peptidelor hormonale specializate și al altor molecule reglatoare, inclusiv al eferențelor nervoase (mediatori) care vehiculează informații de control primite de receptor;

— al doilea, al răspunsurilor funcționale (secreție, motilitate, creștere, diferențiere celulară), stimulate și modelate de acțiunea moleculelor peptidice și sistemelor enzimatice de control asupra celulelor țintă.

Aceasta înseamnă că:

— un răspuns funcțional, la un semnal de control, implică existența unui receptor situat fie pe celula țintă finală, fie pe o celulă intermediară, de releu;

— oricărei molecule reglatoare (peptid hormonal) îi corespunde un receptor specific;

— interacțiunile între mai multe molecule reglatoare, în controlul unei funcții, se explică prin existența de interacțiune a moleculelor aflate la nivelul aceluiași receptor, sau a interacțiunii care se produce chiar între receptori.

Din punct de vedere biochimic receptorul este o proteină sau glicoproteină cu structură bine definită asociată cu unul sau mai multe sisteme enzimatice, ansamblul fiind capabil de a recunoaște specific semnalul de control, de a-l amplifica și transmite la metabolismul celular prin intermediul unui al doilea mesager. Pe scurt este vorba de un ansamblu de structuri proteice legate de circuite de control și retrocontrol.

În rezumat, receptorii sînt entități biochimice compuse dintr-o unitate proteică, stimulată specific de semnale reglatoare (neuro-endocrino-umorale), din circuite de control și intercontrol și dintr-un sistem enzimatic care stimulează sau inhibă semnalul de control și îl transmite „mașinăriei" metabolice a celulei prin intermediul unui mesager celular. Operațional, ei (receptorii) pot fi definiți ca sisteme complexe, ce permit stabilirea de relații între două ansambluri reprezentate de peptidele și celelalte molecule informaționale de control (endocrine, umorale sau nervoase) și răspunsurile funcționale ale celulei prin intermediul unor sisteme de tipul adenilatciclazei sau fosfatidil-inozitolului.

A. Primul, adică *sistemul adenilatciclază* este asociat cu receptorii care utilizează cAMP ca mesager secundar. Este cazul receptorilor specifici pentru dopamină (D), epinefrină (β), ACTH, prostaglandine, histamină și peptidele familiei VIP-secretină.

În acest domeniu se știe că activarea adenicilclazei de către receptori ar putea fi modelată de prezența nucleotidelor guanidinice (GTP).

Se știe deasemenea că descoperirea *forskolinei* (terpen de origină vegetală) și a efectelor moleculare ale unor toxine (toxina holerică și toxina Bordetella Pertusis, denumită IAP-Islet Activating Protein), a permis elaborarea unui model general (fig. nr. I.1) care explică capacitatea receptorilor de a modela activitatea adenilatciclazei prin existența de subunități de reglare GTP-dependente, subunități cu acțiune activatoare (subunități Ns) și subunități inhibitoare (subunități Ni). Modelul astfel conceput explică de ce anumiți mediatori fiziologici activează producția intracelulară de cAMP (de exemplu glucagonul), iar alții o inhibă (de exemplu somatostatina). El explică deasemenea existența de interacțiuni allosterice între peptidele cu structuri diferite, pentru controlul activității aceleiași celule. Este de exemplu cazul interacțiunii între GHRH (care activează Ns) și somatostatina (care activează Ni) în cadrul controlului secreției de GH de către celula somatotrop hipofizară.

B. Al doilea, *adică sistemul phosphatydil inositol* (PI) este asociat receptorilor care utilizează ioni de Ca^{++} ca mesager intracelular. Explicarea mecanismului care stă la baza activării acestor receptori și respectiv a creșterii concentrației ionilor de Ca^{+2} intracelular a devenit posibilă odată cu descoperirea protein-kinazei C și apoi a inositolului trifosfat (IP3); descoperirile au permis elaborarea unui model operațional în care IP3 apare ca un veritabil mesager secund intracelular, mobilizarea Ca^{+2} nefiind decît consecința liberării sale (a Ca^{+2}). Urmează să fie precizată natura mecanismului membranar reglat de IP3 care comandă deschiderea canalelor de Ca^{+2}. Aceste canale, la nivelul celulelor pancreatice, ar fi localizate în reticulul endoplasmatic, nu în membrana plasmatică. Aceasta înseamnă că liberarea IP3 nu pare a fi procesul care intervine în deschiderea canalelor ce permit intrarea Ca^{+2} în celule.

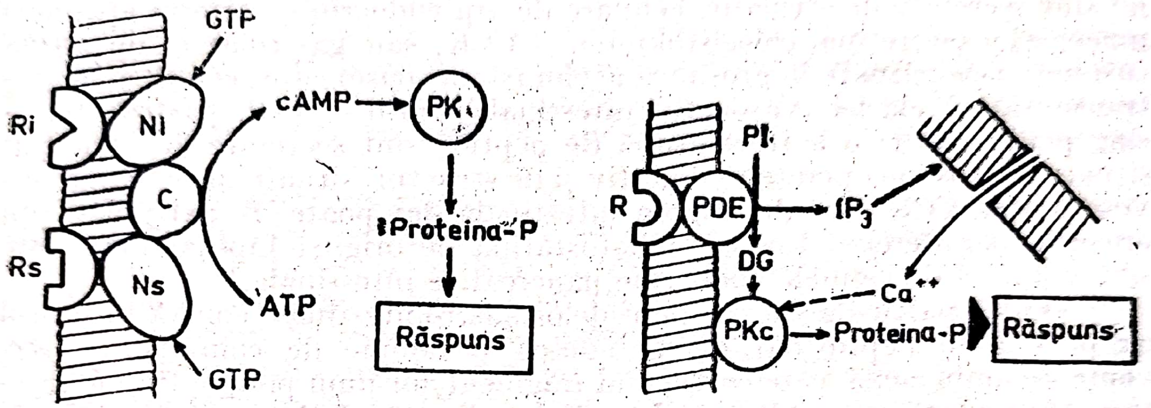


Fig. I.1. Schemă a interacțiunilor hormon (enterohormon) — receptor. Stg.=în sistemul cAMP; Dr.= în sistemul proteinkinazei C (PKc); GTP=guanozin trifosfat, R=receptor, N=proteină reglatoare nucleotidică, i=inhibitorie, s=stimulatorie, ATP=adenozintrifosfat, PK=fosfokinaza, PDE = fosfodiesteraza, DG diacilglicerol, IP3 = inozitoltrifosfat, C=unitate catalică a adenilatciclazei, PI=fosfoinozitol.

În concluzie, sistemele de cAMP și PI conduc la activarea mecanismelor de fosforilare : unul prin intermediul protein-kinazelor specifice, cAMP-dependente; celălalt prin intermediul protein-kinazei C și a protein-kinazelor cu calciproteină (de tip calmodulină).

În cadrul mecanismului de fosforilare, cu rol în controlul răspunsului celular, un loc aparte îl dețin mecanismele autofosforilării (tirozin-fosforilarea) care condiționează activarea receptorilor insulinei și ai EGF.

În ceea ce privește receptorii peptidici, biosinteza lor este permanent controlată prin mecanisme de „internalizare" și „reciclare". Aceste mecanisme intervin în adaptarea celulei țintă la necesitățile fiziologice. Ele ar putea explica fenomenele de potențializare sau frînare, observate după stimulări repetate.

Pe termen lung, biosinteza receptorilor este controlată de compoziția mediului ambiant al celulei.

II. PEPTIDELE HORMONALE DE ORGAN (HORMOLOGIE DE ORGAN)

Unul din factorii mecanismului de activare și modelare a activității celulare este reprezentat de peptidele de organ, care constituie un adevărat sistem hormonal de organ sau sistem (tub digestiv, rinichi etc.). În acest domeniu, încă dela începutul secolului (1902), s-a demonstrat existența unui factor chimic de origine intestinală (secretina), vehiculat de sînge pînă la efectorul său pancreatic. Această demonstrație a condus la continuarea conceptului de hormonologie de organ. După descoperirea secretinei, lista peptidelor de organ a crescut conducînd la ceea ce actualmente se numește *„sistem endocrin de organ"*. Ca și sistemul endocrin convențional, cel de organ este format din două componente: țesutul producător și țesutul sau *țesuturile „țintă"*.

Spre deosebire de sistemul endocrin convențional, țesutul producător de polipeptide de organ, cu funcție de hormoni, nu este reprezentat de glande sistematizate, ci de celule răzlețe. Unele peptide de acest fel nu sînt secretate de structuri celulare de tip endocrin situate în grosimea mucoaselor (secretina, colecistokinina — CCK, sau gastrina) ci de structuri nervoase (situate în grosimea acelorași mucoase) care secretă și neurotransmițători clasici (vasoactiv intestinal peptid — VIP, gastrin releasing peptid etc.); o a treia grupă de peptide sînt secretate de structuri situate în grosimea peretelui digestiv și de structuri situate în sistemul nervos. Astfel, CCK este de origină intestinală dar poate fi extrasă și din creierul mamiferelor. Invers, somatostatina de origină hipotalamică este sintetizată și de celulele endocrine pancreatice intestinale.

O altă particularitate a peptidelor gastrointestinale constă în faptul că, pentru un peptid dat, există adesea o familie de compuși, cu secvențe de aminoacizi care corespund fragmentelor unui polipeptid cu greutate moleculară mare. Peptidele tubului digestiv îndeplinesc funcții de coordonatori chimici ai secreției digestive. În această ordine de idei, activitatea biologică a polipeptidelor gastrointestinale studiată pe țesutul pancreatic exocrin a arătat că:

— secretina este, la om, peptidul cel mai eficace pentru stimularea secreției de apă și electroliți;

— VIP, cu structura chimică asemănătoare cu a secretinei, este mai puțin eficient de 100—1000 ori decît secretina;

— CCK este un stimulent puternic a secreției enzimatice a pancreasului exocrin;

— secretina și CCK își potențializează efectul lor;

— GIP este un secretagog cu efecte directe la nivel celular beta-pancreatic.

În ultimii ani s-au descoperit polipeptide, agenți inhibitori ai secreției pancreatice. Ne referim la:

— pancreatic polipeptid (PP), ce inhibă secreția bazală sau pe cea stimulată de secretină sau somatostatină;

— somatostatina, care este inhibitorul incontestabil al secrețiilor digestive de tip hidric, nu are acțiune asupra secreției maximale, dar inhibă în principal atît secreția hidrică cît și pe cea enzimatică a pancreasului exocrin, dacă stimularea exogenă prealabilă este de intensitate redusă și reproduce, de exemplu, efectul prînzurilor.

De reținut:

— multiplicitatea peptidelor digestive eliberate sau inhibate de prînzuri;

— interrelațiile peptidice la nivelul eliberării lor. De exemplu: CCK, VIP și gastrina stimulează secreția PP; GIP, inițial cunoscut ca liberator al gastrinei, provoacă eliberare de CCK și secretină; somatostatina inhibă eliberarea de gastrină, CCK, secretină etc.

Recent, s-a demonstrat, pe celula acinoasă pancreatică, mecanismul de acțiune a mesajelor recepționate de receptor. Mai exact, pe celule de acest fel s-au demonstrat pentru prima oară mecanismele de eliberare a calciului intracelular din reticulul endoplasmatic, mecanisme declanșate de inositoltriphosphat, rezultat din degradarea phosphatidyl inositolului.

Augmentarea Ca^{+2} intracelular, asociată cu stimularea unei enzime intracelulare, C-kinaza, este responsabila fosforilării sau a defosforilării a anumitor proteine caracterizate prin greutatea lor moleculară. În acest fel, activarea sistemului cAMP conduce la activarea unei protein-kinaze cAMP dependente și fosforilarea proteinelor particulare. Se presupune că aceste proteine ar fi implicate în exocitoza și/sau în activarea canalelor electrolitice.

Patru clase de secretagoge au ca mediator Ca^{2+}. Este vorba de agenții colinergici și peptidele familiei CCK gastrin-releasing peptide, substanța P și analogii lor. Secretina și VIP au ca mediator cAMP.

Peptidul histidină-isoleucină (PHI) se găsește, la porc și bou, sub formă de histidin-N terminal, și izoleucină C terminal — iar la om sub formă de peptidil-histidin-methionină (PHM). El este cosintetizat cu peptidul vasoactiv intestinal (VIP). Acestea sînt peptide ubiquitare, prezente în SNC și în neuronii din țesuturile periferice (în particular în sistemul digestiv și urogenital) Acțiunea lui biologică: vasoconstricție, relaxarea fibrelor musculare netede, stimularea secreției hidrobicarbonate și a secreției hidroelectrolitice intestinale. Pe plan hormonal, PHI stimulează secreția de prolactină și potențializează eliberarea de insulină, indusă de glucoză și eliberarea de glucagon, indusă de arginină;

PHI induce creșterea intracelulară de cAMP în celulele epiteliale gastrice și intestinale și în celulele acinoase pancreatice.

PHI se leagă de receptorii VIP, cu care intră în competiție.

Peptidul thyrosine (PYY) este produs de celulele endocrine ale mucoasei intestinale (numărul maxim de celule producătoare de PYY este în ileon). Efectele sale biologice sînt: inhibiția motilității colonului și a marilor unde propulsive gastrice în perioadele interdigestive.

Neuropeptidul Y (NPY), al treilea membru al familiei polipeptidului pancreatic, este comun SNC și aparatului digestiv. Aici se găsește numai în neuroni. El joacă un rol important în reglarea vasomotricității.

Calcitonin-gene related peptide (CGRP) corespunde unei gene a calcitoninei. Anticorpii, specifici, a căror elaborare CGRP o stimulează, indică capacitatea lui imunoreactivă la nivelul creierului, a nucleului vagului și în tubul digestiv. În peretele tractului digestiv imunoreactivitatea CGRP se află în cele două plexuri intramurale.

Hormonologia de organ și/sau sistem deschide largi perspective fiziologiei și fiziopatologiei tubului gastrointestinal. Ne referim la receptorii, și respectiv, la *peptidele hormonale* descoperite recent la nivel celular și de organ, cu efect asupra secrețiilor și motilității organelor eso-gastro-intestinale, pancreatice și hepato-biliare. Aici se găsesc receptorii cu funcționalitate fiziologică recunoscută; la acest nivel există, pe de o parte, organele „țintă” influențate de un releu „peptidergic” și, pe de altă parte, sursele principale ale hormonilor.

Peptidele reglatoare hormonale practic modulează toate funcțiile digestive, atît prin distribuție sanguină (endocrină), cît și prin eliberarea locală la nivelul țesuturilor receptoare; eliberarea provine fie de la neuroni (neurocrinie și neurotransmisie), fie de la celulele endocrine prin contact imediat (paracrinie).

Esofagul. Motricitatea esofagului este sub control nervos relativ strict. În acest cadru:

— plexurile intrinseci sînt capabile să asigure propagarea undei peristaltice esofagiene și relaxarea sfincterului inferior al esofagului (SIE), cu condiția ca un bol alimentar să fie prezent și vagul să coordoneze sistemul, cuplîndu-l la deglutiție și întărind semnalele motorii tot timpul cît durează propagarea undei persistaltice, conform unui veritabil „program control”. Un rol direct sau indirect în coordonarea activității musculaturii îl au substanța P, encefalinele, VIP (vasoactiv-intestinal peptide), CGRP (calcitonin gene related peptide), care sînt prezente în plexurile esofagiene.

Intervenții hormonale au fost identificate la nivelul sfincterului inferior al esofagului:

— gastrina exogenă poate contracta SIE, în parte direct și, în parte, prin intermediul unui mecanism colinergic;

— bombesina stimulează liberarea de gastrină și augmentează presiunea SIE (efectul nu poate fi integral datorat gastrinei liberate);

— somatostatina scade gastrinemia și crește presiunea SIE;

— secretina nu are efect prin ea însăși, dar se opune efectului gastrinei.

Stomacul. Există argumente care pledează, pe de o parte, în favoarea rolului reglator al motilității antrale de către gastrină, în doze mai reduse decît cele care stimulează secreția gastrinei. Pe de altă parte, gastrina relaxează fundul stomacului, desigur prin intermediul vagului.

Motilitatea stomacului, studiată în ansamblu, arată că, de la începutul ingestiei, primii milimetri de conținut gastric care atinge duodenul declanșează mecanisme nervoase și umorale care reglează evacuarea stomacului. Acestea au la bază una sau mai multe enterogastrone, factori circulanți care inhibă motilitatea și secreția gastrică etc.

În acest cadru, secretina, CCK, neurotensina, PYY, inhibă evacuarea stomacului, la fel ca perfuzia cu gastrină, encefaline și bombesine, dar nici una din aceste peptide nu este acceptată ca inhibitor fiziologic.

Motilitatea intestinului subțire à jeun. Motilitatea intestinului subțire à jeun este foarte diferită de cea de după ingestia de alimente.

Motilitatea à jeun este împărțită în trei faze, cu durate diferite, care se succed regulat formînd complexe motorii migrante (CMM), care la om se repetă la 1—2 ore:

— faza I-a de repaus complet, faza II-a de contracții neregulate, faza III-a contracții regulate, efectuîndu-se cu frecvență de unde electrice lente ale mușchiului [illegible]testinal ti[illegible] 1—2 minute.

Complexele motorii m[illegible] ar ac[illegible] ciclurile secretorii ale sto[illegible]ului și pancreasului, [illegible] a fi [illegible] activitatea periodică a si[illegible]i nervos extrinse[illegible] cu funcționalitate fiziologică recunoscută ; la acest nivel există, pe de o parte, organele ,,țintă'' influențate de un releu ,,peptidergic'' și, pe de altă parte, sursele principale ale hormonilor.

Peptidele reglatoare hormonale practic modulează toate funcțiile digestive, atît prin distribuție sanguină (endocrină), cît și prin eliberarea locală la nivelul țesuturilor receptoare ; eliberarea provine fie de la neuroni (neurocrinie și neurotransmisie), fie de la celulele endocrine prin contact imediat (paracrinie).

Esofagul. Motricitatea esofagului este sub control nervos relativ strict. În acest cadru :

— plexurile intrinseci sînt capabile să asigure propagarea undei peristaltice esofagiene și relaxarea sfincterului inferior al esofagului (SIE), cu condiția ca un bol alimentar să fie prezent și vagul să coordoneze sistemul, cuplîndu-l la deglutiție și întărind semnalele motorii tot timpul cît durează propagarea undei persistaltice, conform unui veritabil ,,program control''. Un rol direct sau indirect în coordonarea activității musculaturii îl au substanța P, encefalinele, VIP (vasoactiv-intestinal peptide), CGRP (calcitonin gene related peptide), care sînt prezente în plexurile esofagiene.

Intervenții hormonale au fost identificate la nivelul sfincterului inferior al esofagului :

— gastrina exogenă poate contracta SIE, în parte direct și, în parte, prin intermediul unui mecanism colinergic ;

— bombesina stimulează liberarea de gastrină și augmentează presiunea SIE (efectul nu poate fi integral datorat gastrinei liberate) ;

— somatostatina scade gastrinemia și crește presiunea SIE ;

— secretina nu are efect prin ea însăși, dar se opune efectului gastrinei.

Stomacul. Există argumente care pledează, pe de o parte, în favoarea rolului reglator al motilității antrale de către gastrină, în doze mai reduse decît cele care stimulează secreția gastrinei. Pe de altă parte, gastrina relaxează fundul stomacului, desigur prin intermediul vagului.

Motilitatea stomacului, studiată în ansamblu, arată că, de la începutul ingestiei, primii milimetri de conținut gastric care atinge duodenul declanșează mecanisme nervoase și umorale care reglează evacuarea stomacului. Acestea au la bază una sau mai multe enterogastrone, factori circulanți care inhibă motilitatea și secreția gastrică etc.

În acest cadru, secretina, CCK, neurotensina, PYY, inhibă evacuarea stomacului, la fel ca perfuzia cu gastrină, encefaline și bombesine, dar nici una din aceste peptide nu este acceptată ca inhibitor fiziologic.

Motilitatea intestinului subțire à jeun. Motilitatea intestinului subțire à jeun este foarte diferită de cea de după ingestia de alimente.

Motilitatea à jeun este împărțită în trei faze, cu durate diferite, care se succed regulat formînd complexe motorii migrante (CMM), care la om se repetă la 1—2 ore:

— faza I-a de repaus complet, faza II-a de contracții neregulate, faza III-a contracții regulate, efectuîndu-se cu frecvență de unde electrice lente ale mușchiului intestinal timp de 1—2 minute.

Complexele motorii migrante ar acompania ciclurile secretorii ale stomacului și pancreasului, care par a fi legate de activitatea periodică a sistemului nervos extrinsec.

Unul din factorii care controlează inițierea și migrarea CMM este motilina ; o injecție a acesteia, la omul à jeun, cînd atinge concentrația maximă plasmatică, declanșează faza a III-a a motilității duodenale.

Perfuzia cu somatostatină suprimă oscilațiile periodice ale motilinei plasmatice, dar nu suprimă CMM.

Motilitatea postprandială. Ingestia de alimente înlocuiește CMM cu o activitate motorie neregulară, asemănătoare fazei II-a CMM. Diverși hormoni (gastrina CCK, secretina, neurotensina) sînt capabile să dezorganizeze CMM ; dezorganizarea este probabil consecința asocierii factorilor nervoși activați, mai ales de distensia gastrică duodenală, cu acțiunea mai multor hormoni (CCK și neurotensina).

Colon. Efectele peptidelor reglatoare asupra motilității colonului variază probabil de la o regiune la alta a intestinului gros. Explicația :

— colonul proximal este în principal segmentul de brasaj ;

— segmentul rectosigmoidian stochează și expulzează conștient materiile fecale.

Ingestia unui prînz stimulează motilitatea colonului și augmentează pragul gastrinei. În doze fiziologice, acestea sînt capabile să crească activitatea motorie a colonului sigmoid. În ciuda acestui fapt, răspunsul precoce al colonului la stimulul alimentar este în special nervos colinergic și, numai tardiv, ar putea fi umoral.

Secretina și glucagonul sînt inhibitori iar VIP, substanța P și encefalinele sînt foarte importante în funcționarea SN intrinsec colic. În opoziție cu jejunoileonul, colonul răspunde la encefaline printr-o activare a motilității ; blocată de naloxon, dă rezistența la tetrodoxină și atropină, care pare legată de activarea receptorilor opiacei stimulanți, situați pe însăși musculatura netedă.

În concluzie, motilitatea intestinală este reglată de ansamblul de mecanisme : miogen, nervos intrinsec, extrinsec și umoral, peptidele mai ales modulînd relațiile de bază între neuronii intrinseci și mușchiul neted intestinal.

Prof. Dr. M. SARAGEA

SECȚIUNEA VII

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI

CAPITOLUL 31

Elemente fundamentale în fiziopatologia metabolismelor organismului viu

DAN PEREȚIANU, MARCEL SARAGEA

> Nimic nu e mai practic ca o teorie bună.
>
> J. Costagliola

Introducerea la cele trei volume ale tratatului de fiziopatologie (Saragea, 1985 a), prezentată în volumul I, a încercat o definire a fenomenului material viu, a conceptului de self biologic și de integrare. De la apariția primului volum (1985) a trecut un număr de ani ce a adus multe achiziții noi în biologie și medicină ce au precizat mai mult conținutul unor noțiuni fundamentale de fiziologie și fiziopatologie. Prin prisma acestor achiziții, anumite noțiuni privind caracteristicile fundamentale ale unor procese biologice leagă metabolismul de esența viului.

Motivația pentru această scurtă expunere derivă din răspunsul la două întrebări :

— „Ce este medicina ?" Răspunsul : „Medicina nu este o știință, ci o profesie de învățat, adînc înrădăcinată într-un număr de științe și însărcinată cu obligația de a le aplica în beneficiul omului" (McDermott, în Smith, 1985). Acest răspuns sugerează că puterea medicului și arta personalității sale în practica medicală rezidă frecvent în rezolvarea situațiilor limită ; a acelor situații de la marginea cunoscutului, situații ce ridică întrebări „filosofice" : ce înseamnă a trăi, a fi viu, față de a fi neviu, a muri. Acestor sensuri li se poate adăuga și că boala „nu este esențial nimic mai mult decît o deviere a *proprietăților vieții* (*subl. n.*) de la standardele naturale" (M. Paine, 1794—1877) (în Haller, 1986).

— „Este utilă prezentarea trăsăturilor general-fundamentale ale viului într-un tratat de fiziopatologie ?" Răspunsul : Da. Pe de o parte pentru a da conținut științific practicii (și teoriei) medicale, indisolubil legate de progresele biologiei moderne, de achizițiile în domeniul științelor fundamentale (fizica, matematica, biochimia și informatica). Pe de altă parte, în speranța că însușirea lor va crea un cadru mai adecvat înțelegerii și cercetării proceselor metabolice ale sistemelor organismului uman.

Pentru a ajunge la adevăr, cercetarea poate folosi metode ce reconciliază argumente contradictorii, dialectice (Webster's, 1971) : compararea și analiza, adică despărțirea faptelor/fenomenelor în părțile componente ; sinteza, adică întoarcerea la unitar ; generalizarea și abstractizarea, care înseamnă integrare (Wald, 1975).

În cercetarea problemei fundamentale a biologiei, viața/caracterele viului, se utilizează în primul rînd analiza, adică disecarea părților componente ale viului, pentru ca, apoi, de la particularul investigat și cunoscut (sinteza) să se ajungă la generalizarea și definirea (abstractizarea) fenomenului.

Pentru a reuși sînt necesare două elemente (Restian, 1977) :

— delimitarea metodologică, nosologică, în același timp riguroasă și neechivocă ;

— alegerea criteriului/criteriilor de definire a fenomenului/faptului/procesului.

Altfel spus, implicarea fiziopatologiei în diferențierea viului de neviu impune : izolarea de criterii clare, univoce (neechivoce), definiri riguroase și unanim acceptate, chiar dacă convenționale (Keosian, 1974), care să se refere la mecanismele intrinseci/materiale ce stau la baza tranziției în organizarea materiei pe diferitele sale trepte ; criteriile trebuie să fie, în același timp, atît morfologice cît și funcționale.

DELIMITAREA METODOLOGICĂ ȘI NOSOLOGICĂ A FENOMENULUI BIOLOGIC (VIU)

Treptele de evoluție ale materiei derivă din considerentul că noțiunile folosite pentru explicarea unui fenomen sau obiect sînt „inferioare" lui. Cu alte cuvinte, „cărămizile" de construcție sînt inferioare fenomenului/obiectului în ansamblu, care, astfel, se află „superior" organizat. Definirea „superiorului" unei noi organizări nu se poate face prin comparare între diferite însușiri, ci plecînd de la ele. Astfel că definirea unui fenomen „superior", evoluat, trebuie făcută cu ajutorul unor noțiuni generale (Drăgănescu, 1979), bazale și abstracte, care au rol de integrare.

Devine evident că delimitarea viului poate fi efectuată cu ajutorul legilor fizicii și formulelor matematicii[*] (Eșanu, 1985 ; Porumb, 1985). Mai mult, pentru delimitarea fenomenului biologic (de cel neviu) trebuie folosite mijloace noi de integrare a cunoștințelor de fizică și matematică, în ceea ce astăzi este reprezentat de cadrul informaticii (Drăgănescu, 1979, 1980 ; Toffler, 1984).

Dar definirea lui presupune integrarea proprietăților rezultate din unirea a două componente fizice, care sînt mai numeroase decît suma algebrică a proprietăților fiecărui component în parte. Altfel spus, proprietățile fiecărui nou nivel de organizare nu pot fi deduse din proprietățile nivelului inferior (Keosian, 1974). Nu se pot face extrapolări între diferitele niveluri de organizare ale materiei, pentru că nivelele structurale noi (morfologii noi) posedă funcții noi (Porumb, 1985), care le transformă (evolutiv) și le integrează pe cele vechi.

---

[*] Prin caracterul ei abstract, esențial diferit de cel al altor științe ale naturii (fizica, chimia, biologia), matematica, nefiind legată de studiul niciunei forme de mișcare sau transformare a materiei, are capacitatea de a contribui la cercetarea oricărei forme de evoluție materială. Ea depășește fazele de observație (calitative) trecînd la experimentare și măsurare (cantitativ ; Iacob, 1985). Matematica este cea care măsoară și caracterizează mărimea relațiilor dintre structuri, deci dintre informație, energie și substanță. Cu toate acestea matematica pătrunde extrem de greu în cultura medicilor și formarea studenților în medicină. Un motiv ar fi reprezentat de lipsa unei matematici mai apropiată de medicină, de înțelegerea fenomenului biologic, de viață. Această lipsă ar putea fi depășită de o matematică a conceptelor vagi (Postelnicu, 1985). Matematica conceptelor vagi — fuzzy set — se referă la matematica *fuzzy*, (vag, imprecis, neclar) care reprezintă un mod convenabil de analiză cantitativă a unor mulțimi imprecise, derivate din gradul de limitare — imprecizie a cunoașterii noastre subiective (Negoiță, 1974). Mulțimea vagă este o mulțime care nu recunoaște o tranziție netă de la ceea ce aparține la ceea ce nu aparține ei. Ea reflectă gradul de imprecizie a subiectivismului în cunoașterea umană. Matematica conceptelor vagi legînd matematica clasică și teoria probabilităților de teoria informațiilor și a catastrofelor, poate fi motivația necesară prin care s-ar reuși apropierea, undeva la jumătatea drumului, dintre medici și matematicieni. Prin aceasta învățămîntul medical ar putea beneficia mai mult de matematică și de modelarea matematică.

Printre funcţiile „noi" ale nivelului biologic al materiei au fost considerate ca trăsături definitorii metabolismul şi autoreproducerea. În realitate, deşi printre caracteristicile esenţiale ale vieţii sînt într-adevăr metabolismul şi autoreproducerea, prezente în aceeaşi structură de molecule proteice (enzime) şi acizi nucleici (Eşanu, 1985; Saragea, 1985 a), ele nu constituie criterii definitorii. Aceasta pentru că metabolismul şi autoreproducerea sînt rezultatele atribuite analizei fenomenului viu ca metodă de cunoaştere, în timp ce definirea lui impune generalizare şi abstractizare. Generalizarea şi abstractizarea fenomenului viu poate fi efectuată incluzînd în cercetare, de acum devenită „clasică" (Săhleanu, 1973), metodologia triadei biologicului: energie, substanţă, informaţie.

Energia biologică

Structurile vii există, produc lucru mecanic, căldură etc., într-un cuvînt, produc forme de energie. Energia este o noţiune fundamentală, esenţială (Drăgănescu, 1979), în ansamblul lumii materiale. Ea este o noţiune legată strîns de nivelul material ce caracterizează fenomenul biologic.

În organismul viu, energia capătă două sensuri * (Belloiu, 1984; Lehninger, 1975):

— organismul produce energie prin căile sale metabolice, ce aparţin fazei catabolice;

— organismul foloseşte energia produsă pentru desfăşurarea în condiţii normale a reacţiilor de sinteză în faza anabolică a metabolismului.

Echilibrul între producerea şi consumul energiei este realizat în unitatea dialectică catabolism/anabolism. Este vorba de laturi contrare ale aceluiaşi fenomen, care aparţine şi mai mult domeniului biologicului (şi explicării lui) decît celui al fizicii, respectiv fizicii energiei.

Secţiunea din fizică care studiază legile transformării energiei în diferitele ei forme se numeşte termodinamică sau, poate mai corect, energetică (Lehninger, 1978). În ultimă instanţă, unitatea dialectică producere/consum de energie în structurile vii este studiată în cadrul bioenergeticii (Eşanu, 1972; Lehninger, 1978; Glansdorff, 1976; Richard, 1984).

Principiile termodinamicii în relaţie cu sistemele biologice

Bioenergetica este o ştiinţă de graniţă între biologie şi fizică (Lehninger, 1978). În explicarea fiziologiei şi fiziopatologiei metabolismului trebuie plecat de la analiza legilor bioenergetice, enunţate pe scurt în cadrul principiilor termodinamicii (energeticii). (Unele aspecte au fost cuprinse în vol. I, cap. 6; în acest capitol se revine cu unele precizări şi aspecte noi.)

---

* Există cercetări care afirmă că substanţa ar fi energie condensată.

Principiul întîi al termodinamicii clasice (al proceselor reversibile) stipulează că în natură, și prin extensie în orice sistem metabolic, energia totală este aceeași, indiferent de schimburile care se fac între componentele sistemului. În sistemul de referință, adică cel investigat, se analizează numai variația formelor de energie; nu se ia în calcul (în observație) modalitatea prin care se face acest schimb.

Formula matematică a principiului I este: $\Delta E = q - w$, unde: ΔE este energia sistemului, q este cantitatea de căldură iar w este lucrul mecanic (*work* = muncă, lucru). Principiul I consideră astfel că energia totală (E) se conservă. (O extrapolare la scara universului observabil arată că energia lui este aceeași pe toată durata existenței sale.)

În cazul în care presiunea din sistem este constantă, atunci $q = \Delta H$. ΔH este numită *entalpie* și se măsoară prin calorimetrie directă, adică se măsoară prin cantitatea de căldură produsă la schimbarea dintr-o altă formă de energie în energie calorică. În acest sistem, 1 cal este cantitatea de căldură necesară pentru a crește temperatura unui litru de apă cu 1 grad de la 14,5 la 15,5 °C*. Entalpia reprezintă energia convențională și se supune legii I a termodinamicii.

Cînd și volumul este constant, deci cînd nu va exista lucru mecanic, adică $w = 0$, atunci este evident că $E = \Delta H$.

Această formulă, simplificat-reducționistă, este utilă în măsurarea cantității de energie ce se produce prin arderea totală a unui compus chimic. Prin folosirea acestei formule se poate aprecia uniform, cu același criteriu, energia potențială ce rezidă în fiecare compus folosibil de către structura vie. (Este mult mai ușor de a măsura cantitatea de căldură decît de a cuantifica alte forme de energie; exemplu, lucrul mecanic: în acest caz există mult mai multe modele de producere a energiei, precum și o diversitate mare în recepția și eșalonarea acestuia.)

În acest sens s-a arătat că arderea unui mol de glucoză, în formula $C_6H_{12}O_6 + {}_6O_2 \rightarrow {}_6CO_2 + {}_6H_2O + \Delta H$, unde ΔH, este $-$ 673 000 cal/mol (Crabtree, 1979). Semnul (—) reprezintă pierderea spre mediul exterior a cantității de căldură. Ajungînd la această formulare: cantitatea de căldură „se pierde spre mediul exterior", se poate observa că termodinamica investighează și altceva decît transformarea unei forme de energie în alta. Această idee face legătura cu cel de-al doilea principiu al termodinamicii.

Al doilea principiu al termodinamicii studiază direcția schimbului de energie și consecința (evoluția) nemijlocită a acestui schimb. De exemplu (fig. 31.1):

— dacă două bare de cupru, încălzite diferit, sînt lipite una de alta, după un timp căldura celei mai calde va fi în parte transferată barei mai reci, temperaturile celor două bare egalizîndu-se;

— dacă două gaze, diferit încălzite, sînt puse în contact, temperatura lor se va egaliza după o perioadă de timp.

---

* În Sistemul Internațional de Măsuri, unitatea de măsură a energiei este Joule-ul, definit ca energia cheltuită pentru deplasarea cu 1 m a unei mase de 1kg cu o forță de 1 N (newton). Caloria este unitatea tolerată (numită unitate convențională, care nu derivă direct din unitățile fundamentale de măsuri). Conversia: 1 cal = 4,2 J.

Aceste experienţe arată, pe lîngă direcţia (de la energie mai mare la energie mai mică), şi tendinţa : de egalizare, sau de uniformizare. Cu alte cuvinte se tinde către echilibrul termodinamic, în relaţie cu, sau în raport de, mediu. În anumite condiţii un corp mai cald poate furniza lucru mecanic, adică o altă formă de energie. Dar atunci cînd se ajunge la echilibrul termodinamic dintre două sisteme nu se mai poate furniza lucru mecanic;

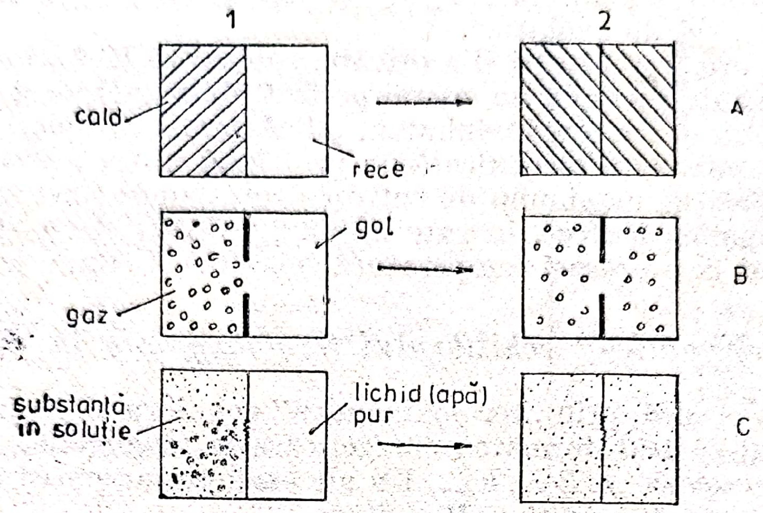


Fig. 31.1. Creşterea entropiei în unele sisteme fizice (de la 1 la 2) A: sistemul rece/cald, B: sistemul densităţii gazelor, C: sistemul concentraţiei soluţiilor.

în acest caz energia s-a „degradat". Ea nu s-a pierdut; potrivit principiului I „nimic nu se pierde". Energia mecanică s-a degradat dintr-o formă „superioară" într-o formă „inferioară". Trebuie precizat că formele superioare de energie se referă la energia electrică, osmotică (ş.a.) iar forma inferioară, la energia calorică.

Din analiza exemplelor date rezultă că, pentru fiecare sistem de experienţă luat în parte, există două componente, delimitate unul de altul : două blocuri de cupru, două categorii de gaze, în două recipiente — la început separate.

Tendinţa transformării energiei reprezintă o nouă noţiune termodinamică, măsurabilă din punct de vedere fizic : entropia.

Entropia (ΔS) tinde permanent să crească. La echilibrul termodinamic entropia este maximă.

Asemănarea între noţiunile de degradare şi de pierdere face ca principiile termodinamice ale energiei (principiul I) şi entropiei (principiul II) să pară contradictorii. În realitate, prin existenţa funcţiei Gibbs, funcţia „energiei libere" (ΔG)* : $\Delta G = \Delta H - \Delta T \Delta S$, adică a energiei care poate determina transformare în altă formă de energie, în condiţii izoterme (în speţă poate genera lucru mecanic), cele două principii se corelează perfect.

Acest fapt duce însă la concluzia că, dacă într-un sistem entropia scade (fenomen contrar tendinţei naturale a principiului II), acest fenomen nu se poate produce decît dacă sistemul este constituit din mai mult de două subsisteme. Faptul este posibil prin structurare, sau mai exact printr-o nouă structurare a sistemului. Structuralizarea pare cel mai sigur mijloc de a scădea entropia unui sistem, adică pare cel mai sigur mijloc de a genera energie liberă, de a permite păstrarea unor forme „superioare" de energie. Prin această constatare fizică, lumea materială conține în ea două laturi contradictorii : uniformizarea și diversificarea, și un principiu (aparent) unic, cel de evoluție*.

---

* Uzual (empiric) energia liberă este reprezentată de cantitatea de energie care poate genera lucru mecanic. În realitate conceptul de energie liberă este mai complex : este o funcţie care combină principiile entalpiei (ΔH) şi al entropiei (ΔS); ea nu este energie în sens convenţional (Crabtree, 1979).

În lipsa oricărei mișcări și a oricărei călduri (0 K**), un obiect perfect structurat, de exemplu un cristal perfect (diamant), deci care nu mai poate fi structurat, va avea minimum, adică zero, entropie. Această formulare a fost cîteodată identificată cu principiul al treilea al termodinamicii. Prin opoziție, maximum de entropie corespunde unei stări de echilibru termodinamic perfect, în care nu sînt prezente decît structuri primare și numai la o aceeași temperatură (maximă?) (Banerjee, 1974).

„Termodinamica" echilibrului termodinamic în sistemele vii

În fizica clasică, prin „termodinamica" echilibrului termodinamic se înțelege faptul că transformarea energetică este reversibilă. De exemplu $A \rightleftarrows B$. În acest caz $A/B = K_{eq}$. Un alt exemplu ar putea fi $A + B \rightleftarrows C + D$, în care $A + B/C + D = K_{eq}$.

În ambele formule K_{eq} reprezintă constanta de echilibru. Acest K este parte integrantă în formula de calcul a energiei libere, adică a acelei cantități de energie dintr-un compus care poate fi transformată în altă formă de energie (de exemplu energia mecanică obținută prin cantitatea de căldură generată de arderea unui compus chimic). Astfel că $\Delta G = -R\,T \log K_{eq}$, unde R este constanta universală a gazelor (1,987 cal/mol grad), iar T—temperatura absolută.

Din tabelul 31.I se observă că $\Delta G°$, la pH neutru, notată G' poate fi (+) sau (−). Eliberarea de căldură spre mediu poartă semnul negativ (−), captarea de căldură (energie) din mediu poartă semnul pozitiv (+). În acest fel reacțiile energetice din organism au fost împărțite în : reacții exergonice, negative, reale sau descendente (fig. 31.2), în timp ce reacțiile endergonice (+), pozitive, au fost numite ireale sau ascendente.

Din punct de vedere termodinamic, singura condiție pentru ca o reacție exergonică să facă posibilă o reacție endergonică este ca energia eliberată în prima să fie mai mare ca cea consumată în a doua. Restul de energie este energie degradată, de cele mai multe ori degradată sub formă de căldură.

În structurile vii, ce posedă metabolism, nu există reacții exergonice fără ca în aceeași structură parte din energia eliberată să nu fie preluată într-o reacție endergonică. Astfel că reacțiile energetice din organismele vii au fost numite reacții cuplate. De exemplu arderea (exergonică) a glucidelor și lipidelor este folosită (endergonic) pentru sinteze celulare : proteine, steroizi etc.

---

[*] Involuția nu este contrariul evoluției decît pe plan operațional și din punct de vedere uman; ea reprezintă tot evoluție (vezi și principiul antagonismului structurant Lupasco-Empedocles, p. 20.)

[**] K = Kelvin; 0 K sau zero absolut este aproximativ — 273° C.

Tabelul 31.1

Variația energiei libere standard în diferite reacții chimice la pH 7 și 25 °C (sursa : Lehninger, 1978, Crabtree, 1979)

Reacție	$\Delta G'$ cal/mol
Oxidare	
glucoză + $6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6\,H_2O$	686 000 (Lehninger) 673 000 (Crabtree)
piruvat + NADH → lactat + NAD	– 11 000 (la pH 7,3)
acid lactic + $3O_2 \rightarrow 3CO_2 + 3H_2O$	— 326 000
2 alanină + $6O_2 \rightarrow 5CO_2 + 5\,H_2O$ + uree	— 312 000
acid palmitic + $23\,O_2 \rightarrow 16\,CO_2 + 16\,H_2O$	— 239 800
2 glutamat + $9O_2 \rightarrow 9CO_2 + 7H_2O$ + uree	— 462 000
Hidroliză	
zaharoză + H_2O → glucoză + fructoză	— 5 500
glucozo 6 fosfat + H_2O → glucoză + H_3PO_4	— 3 300
glicilglicină + H_2O → 2 glicină	— 4 600
ATP → ADP + P_i	— 5 000
Rearanjare (Izomerizare)	
glucozo 1 fosfat → glucozo 6 fosfat	— 1 745
fructozo 6 fosfat → glucozo 6 fosfat	— 400
Ionizare	
$CH_3COOH + H_2O \rightarrow H_3O^{\cdot} + CH_3COO^-$	+ 6 310
Eliminare	
malat → fumarat + H_2O	+ 750

Semnificația lui K_{eq}, a echilibrului unei reacții cuplate, pentru limite stricte de temperatură, presiune a gazelor și concentrație osmolară—raportul constant dintre ceea ce intră în reacție și ceea ce iese din ea —

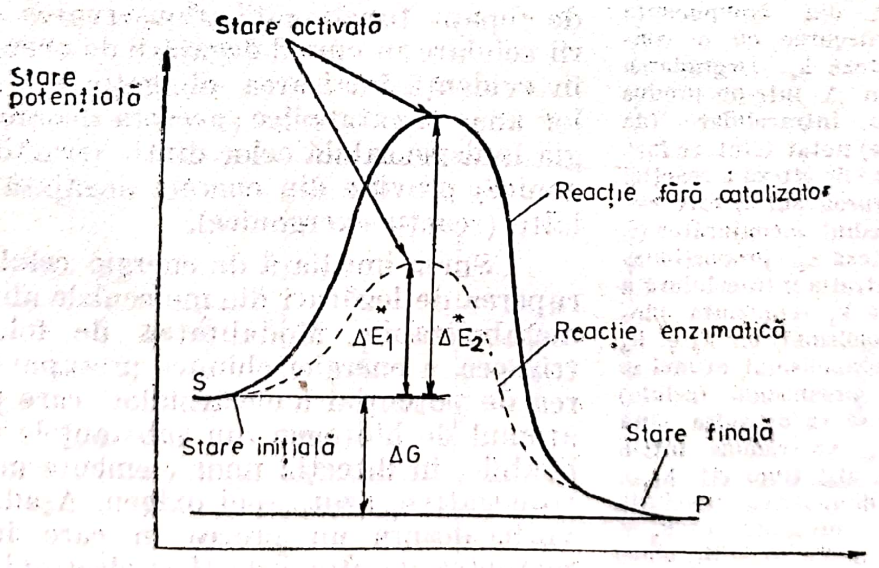


Fig. 31.2. Reacții energetice exergonice. Pentru ca un substrat (S) să ajungă un produs final (P) este necesar să treacă printr-o etapă de activare în care energia potențială a substratului să crească (prin acceptarea de energie din afara sistemului — cel mai frecvent prin încălzire) pînă într-o stare activă de unde poate elibera energia sa în reacțiile exergonice. ΔE = energia de activare (*free energy of activation*). $\Delta E_1^* < \Delta E_2^*$. Atît pentru reacțiile fără, cît și pentru cele cu catalizator (în organismele vii — enzime) cantitatea totală de energie eliberată este aceeași. ΔG=energia liberă.

este diferită în sistemele biologice; un sistem viu valorifică substanțele endergonice, plastice (exemplul anterior: $A + B$) și elimină produsele finale (exemplul anterior: $C + D$). Celula vie poate fi considerată un sistem termodinamic deschis, în care o cantitate de energie potențială este transformată într-o cantitate de energie cinetică și o parte de energie degradată (fig. 31.3).

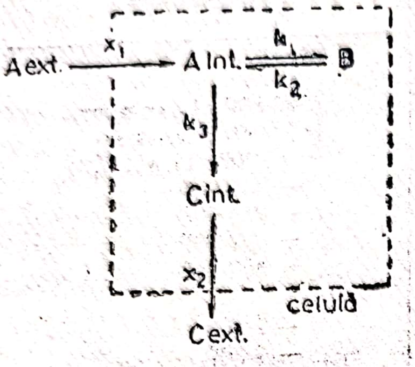


Fig. 31.3. Schemă termodinamică a unei celule vii. În structura termodinamică a celulei vii, A este un compus molecular (de exemplu un aminoacid) a cărui concentrație exterioară este A ext. El pătrunde în celulă cu viteza x_1, proporțională cu gradientul de concentrație din mediul extracelular și cel intracelular, unde A este încorporat în alți compuși, mai complecși (de exemplu o proteină) notați (notată) B. Constanta acestei reacții este notată k_1. Catabolizarea aminoacidului A din componenta proteinei B decurge cu o constantă de viteză k_2. Degradarea aminoacidului A într-un produs mai simplu intracelular (de exemplu uree) notat C int. se face cu o constantă de viteză a reacției k_3. Ureea (produsul C) este excretat în mediul înconjurător (C ext) cu o viteză x_2, proporțională cu concentrația intracelulară a C int. Dacă k_1 reprezintă biosinteza (anabolismul) iar k_2 și k_3 reprezintă catabolismul, atunci se înțelege că organismul (celula) va crește și se va dezvolta cînd $k_1 > k_2 + k_3$, va rămîne într-o stare stabilă atît timp cît $k_1 = k_2 + k_3$; dimpotrivă, involuția oricărei celule presupune că $k_2 + k_3 > k_1$. Suma $A + B$, adică totalitatea moleculelor de aminoacid A care participă la dublul curent metabolic constituie fondul comun metabolic (*metabolic pool*) iar suma constantelor k_1 și k_2 reprezintă viteza de reînoire (*turnover rate*).

Numai în sistemele vii există reacții cuplate, în care o parte din energie se degradează. Prin aceasta, un sistem biologic nu se suprapune întru totul principiilor termodinamicii clasice (care este statică), generînd o caracteristică importantă a sistemelor viului: dinamica.

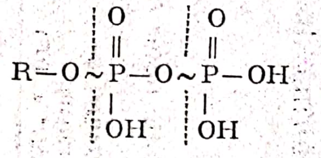
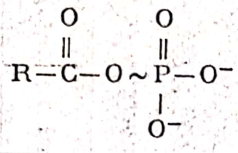
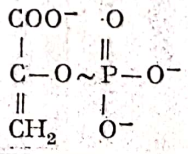
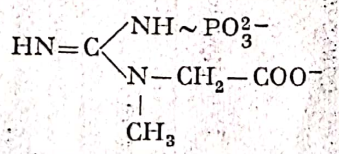
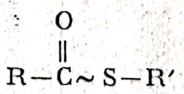
Sistemul trebuie menținut deschis, adică trebuie întreținut energetic. Aceasta deoarece el tinde să se distrugă ca urmare a creșterii entropiei interne materializată sub forma creșterii agitației moleculare interne și a creșterii temperaturii degajată de procesele metabolice neîntrerupte (procese ce produc dezorganizarea structurilor moleculelor biologicului).

Menținerea ordinii moleculare interioare, caracteristică structurii complexe a oricărei celule vii, impune, în condiții de permanent schimb cu exteriorul, un consum continuu de energie, chiar și în așa-zisa „stare de repaus funcțional". Conservarea structurii celulare în cursul degajării de energie pune în evidență intricarea obligatorie a proceselor ana- și catabolice; aceasta deoarece energia indispensabilă celor dintîi (reacții endergonice) provine din energia degajată de celelalte (reacții exergonice).

Sursa imediată de energie celulară este ruperea de legături din moleculele alimentare metabolizabile. Modalitatea de folosire intrinsecă a energiei chimice presupune scăderea de potențial a electronilor care părăsesc atomul de hidrogen din substanțele metabolizabile, în direcția unor elemente mai electronegative, azot, apoi oxigen. Așadar, este vorba despre un proces în care intervine pierderea de atomi de H și electroni, acceptați în final de oxigen (O_2). Produsele finale (H_2O, CO_2) conțin mai multă entropie (entropie pozitivă) decît cele inițiale (exemplu: proteine, glucide), astfel că eliminarea lor duce la creșterea entropiei externe și scăderea

Tabelul 31.II

Compuși macroergici

	Grupări		Exemple :	
1. Legături P—O	pirofosfat	 $R-O\sim \overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{OH}{\vert}}{P}}-O\sim \overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{OH}{\vert}}{P}}-OH$	R = adenozină R = AMP R = H	AMP ATP pirofosfat
2. Legături P—O	acilfosfat	 $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O\sim \overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{O^-}{\vert}}{P}}-O^-$	R = CH_3	acid acetic-P (acetil fosfat)
3. Legături P—O	fosfoenol	 $\overset{\overset{COO^-}{\vert}}{\underset{\underset{CH_2}{\parallel}}{C}}-O\sim \overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{O^-}{\vert}}{P}}-O^-$	fosfo-enol-piruvat	
4. Legături P—N		 $HN=C\begin{matrix} \diagup NH\sim PO_3^{2-} \\ \diagdown \underset{\underset{CH_3}{\vert}}{N}-CH_2-COO^- \end{matrix}$	fosfocreatina fosfo-arginina	
5. Legături C—S	tio-ester	 $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}\sim S-R'$	R = CoA R′ = acetil	acetil coenzima A

celei interne (Schrödinger, 1980). Se poate afirma că formele sistemului biologic de organizare a materiei au „învățat" să preia din mediu acele structuri ce au cea mai mare entropie negativă (negentropie), adică acele structuri care sînt superior organizate.

Pe baza cercetărilor de termodinamică din structurile care se opun principiului al II-lea s-au formulat noi legi ale fizicii. Ele au fost încadrate într-o ramură nouă de studiu, „*termodinamica dinamică*" sau *termodinamica proceselor ireversibile*. Această termodinamică consideră că structurile care se mențin într-o stare de echilibru termodinamic (*steady state*), și care nu se îndreaptă spre starea de echilibru termodinamic absolut, sînt structuri cu caracteristici speciale.

Principiul întîi al termodinamicii rămîne valabil și la nivelul lor; orice șoc între două molecule diferite produce energie, care poate urma două căi (Richard, 1984):

— să fie disipată, pierdută în mediu sub formă de căldură (energie nefolosibilă) și

— să fie folosită (nedisipată), la producerea de lucru mecanic, osmoză etc, absorbită de alte molecule.

Dacă cantitatea de energie înmagazinată într-o legătură chimică este mare, ea poartă denumirea de legătură macroergică. Principalele molecule care au capacitatea de a prelua energie, sub formă de legături macroergice, se numesc *compuși macroergici*.

Tabelul 31.III

Principalele substanțe macroergice ce conțin fosfor (P)

Moleculă	ΔG cal/mol	Potențial de transfer* $(-\Delta G^\circ \times 10^3)$	Direcție de transfer
P-enolpiruvat	— 128 000	12,8	
1,3 di P gliceric	— 11 800	11,8	
P-creatina	— 10 500	10,5	
acetil-P	— 10 100	10,1	
ATP**	— 7 000	7	
G 1 P	— 5 000	5	
F-6-P	— 3 800	3,8	
G-6-P	— 3 300	3,3	
3-P-glicerat	— 3 100	3,1	
Glicero-1-P	— 2 300	2,3	

* Potențialul de transfer determină sensul reacțiilor (ce conțin P) de la fosforilare la defosfrorilare.

** Locul central între aceste molecule, ocupat de către ATP, îi conferă acestuia posibilitatea de a accepta cu ușurință transferul de energie de la grupările cu potențial energetic mai mare (deasupra lui) și de-al ceda la fel de ușor către grupările mai slab energetice (sub ATP) sau altor reacții celulare. Astfel ATP deține un rol de „baterie de energie".

Structurile vii folosesc energia din acești compuși. Principalii compuși macroergici (tabelul 31.II) sînt în esență combinații ale fosforului* (tabelul 31.III). Cel mai răspîndit, cu rol central în toate procesele biosintetice este ATP. Prin structura sa (fig. 31.4), ATP are capacitatea de a se „interpune" între compușii bogat energetic (le preia parte din energie) și între cei mai slab energetic (cărora le poate ceda această parte de energie). Fenomenul este important din punct de vedere biologic (vezi mai departe) și reprezintă încă un exemplu de cuplu energetic (Eșanu, 1985).

---

* Fosforul (P) arde „spontan" în aer.

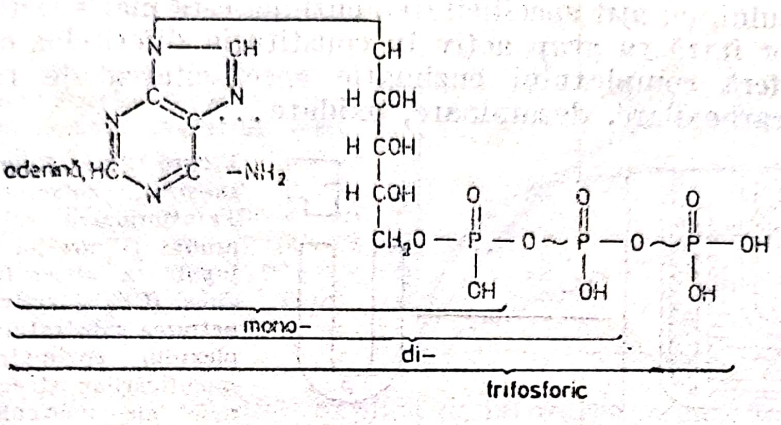


Fig. 31.4. Structura acidului adenozin trifosforic (ATP).

Toate reacțiile enzimatice sînt reacții energetice cuplate. Dacă din punct de vedere termodinamic (tabelul 31. I) reacția este exergonică, moleculele de ATP (sau alt compus macroergic) captează energia eliberată treptat; dacă reacția este endergonică ea nu se va produce decît dacă ATP (sau alt compus macroergic) eliberează energia.

Toate aceste fenomene permit structurilor metastabile să se mențină în *echilibru dinamic* caracteristic, dar *departe de echilibrul termodinamic*. Conform principiului al II-lea al termodinamicii tendința este de degradare a energiei; în cazul fenomenului biologic, menținerea departe de echilibrul termodinamic necesită captarea permanentă de energie din mediu. Această necesitate energetică externă este indispensabilă pentru a putea face față tendinței naturale de degradare a energiei, datorate generării de entropie. Procesul opunerii creșterii entropiei are loc prin folosirea de *căi antientropice*, prin care organismul folosește negentropia externă și scade la maximum formarea de entropie internă.

Din punct de vedere energetic (fig. 31.2), în practica de laborator, o reacție chimică devine posibilă fie prin încălzirea eprubetei în care se află substratul, fie crescînd presiunea O_2, fie modificînd pH mediului în care se va desfășura reacția. Aceste procedee nu sînt însă compatibile cu constantele de temperatură, presiune parțială a O_2 și pH ale materiei vii. Condiția menținerii integrității structurilor celulare este tocmai constanța acestor parametri, care în mod normal, nu oscilează decît între limite foarte apropiate și strict definite. Degajarea bruscă, explozivă, de energie ar putea duce la dezorganizarea structurilor celulei vii. De aceea celula are nevoie de energie „în monedă măruntă" (Szent-György, 1961), degajată treptat. Într-adevăr, substratul metabolizabil A este supus în celulă acțiunii unei substanțe intermediare X, cu care se combină temporar, înainte de a da produsul final B: $A + X \rightarrow AX$; $AX \rightarrow B + X$; Bilanț: $A \rightarrow B$.

Se remarcă, din exemplul luat, că substanța intermediară X a ieșit din reacție nemodificată. Acest proces definește cataliza, iar substanța intermediară, catalizator. Rolul lui este de a scădea energia de activare necesară reacției $A \rightarrow B$, ce se poate desfășura numai în condiții de temperatură, pH și presiune O_2 ce caracterizează structurile vii. Este important faptul că același catalizator poate servi, în cantități foarte mici, la transformarea succesivă a unui mare număr de molecule de substrat.

În biochimie, catalizatorii sînt reprezentaţi de *enzime*, molecule complexe, în structura cărora intră un suport de natură protidică (apoenzima) şi un cofactor activ (coenzima). Configuraţia sterică (spaţială) a apoenzimei conferă complexului enzimatic specificitatea de substrat: o enzimă anumită nu poate introduce în reacţie decît un anumit substrat. Cu cît configuraţia spaţială a apoenzimei este mai strict calcată pe cea a substratului, cu atît specificitatea enzimei este mai strictă. Majoritatea vitaminelor intră ca grup activ în constituţia diferitelor enzime. Cofactorul conferă complexului enzimatic specificitatea de reacţie (transaminare, carboxilare, dezaminare, oxidare...).

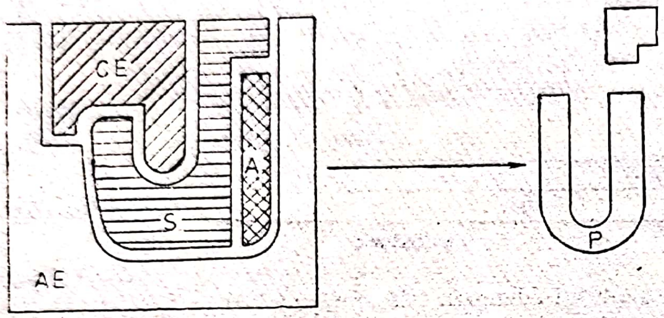


Figura 31.5. Relaţii între enzimă, substrat, cofactori şi activatori. Transformarea substratului (S) în produs (P) are loc sub influenţa conjugată a apoenzimei (AE), coenzimei (CE) şi activatorului (A). Penetrarea substratului în mijlocul complexului enzimatic se datorează modificărilor structurii tridimensionale ale moleculelor proteice din componenţa enzimei.

În reacţie participă, alături de complexul enzimatic şi de substratul specific, activatori care, în majoritatea proceselor metabolice, sînt ioni metalici de Ca^{+2}, Mg^{+2}, Mn^{+2}. Ei conţin două sarcini pozitive şi ca atare pot forma o legătură între lanţul protidic al enzimei şi substratul electronegativ, facilitînd astfel reacţia (fig. 31.5).

Enzima este prevăzută cu un „centru activ" interesînd doar o parte din moleculă. Aceasta, la un anumit pH, ia o anumită configuraţie, cu o sarcină electrică a amino-acizilor constituenţi, favorabilă fixării substratului, prin sarcini electrice şi forţe intra-moleculare care „activează" metabolitul respectiv (fig. 31.6).

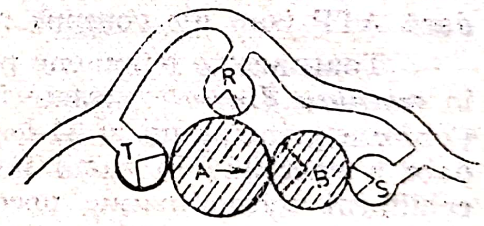


Fig. 31.6. Centrul activ al enzimei şi substratul metabolizabil. Radicalii R, S, T captează substratul (A) şi-l orientează în poziţia de reactivitate maximă, în care grupele enzimatice active sînt menţinute în poziţie de către structura enzimei, iar substratul este menţinut prin specificitatea sterică a procesului de captare.

După transformarea substratului, produsele finale nu se mai adaptează configuraţiei centrului activ şi sînt eliberate în mediu, lăsînd loc liber altor molecule de substrat. Centru activ al multor enzime conţine resturi de cisteină, aminoacid, al cărui grup —SH joacă un rol major în captarea substratului, prin trecere, din forma tiol, în disulfură (—S—S—).

Reacţiile enzimatice reversibile se caracterizează printr-un anumit echilibru: $A + B \rightleftarrows AB$.

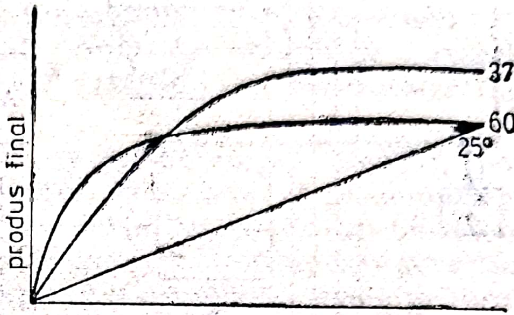
Echilibrul este definit printr-un anumit raport, între concentraţia produsului final (AB) şi cea a substratelor iniţiale (A şi B); reprezintă constanta de echilibru (K_{eq}):

$$K_{eq} = \frac{AB}{[A] \times [B]}.$$

În virtutea acesteia, sensul reacţiei în prezenţa enzimei este determinat de concentraţia produsului final în raport cu concentraţia substratelor iniţiale. Reacţia va lua sensul: $A + B \rightarrow AB$, atunci cînd substratele se află în mediu în concentraţia superioară produsului final, dar va lua panta inversă: $AB \rightarrow A + B$, atunci cînd produsul final este pus în prezenţa enzimei, în absenţa substratelor A şi B.

Cinetica enzimatică poate fi reprezentată de curba concentraţiilor produsului final (fig. 31.7).

Fig. 31.7. Cinetica unei reacţii enzimatice la diferite temperaturi. Reacţia are loc, la început, rapid iar concentraţia produsului creşte proporţional (rapid). Apoi apare un platou (faza staţionară) după care urmează un declin. Creşterea de temperatură, peste cea optimă (în cazul uman, 37°C), deşi accelerează iniţial viteza reacţiei, duce la inactivarea mai rapidă a enzimei şi la scăderea formării de produs.



Natura protidică a enzimei explică denaturarea rapidă la temperaturi ridicate. Declinul activităţii enzimatice este explicat de:

— epuizarea substratului metabolizabil (ca în cazul reacţiilor reversibile);

— atingerea echilibrului dintre concentraţiile produsului final şi substratele iniţiale;

— inactivarea enzimei datorită variaţiilor de pH; fragilitatea enzimatică face să existe un pH optim pentru o reacţie dată, dincolo de care activitatea sistemului enzimatic scade. Pentru cea mai mare parte a enzimelor, pH optim este aproape de neutralitate (7,0).

Concluzia ce se desprinde din analiza principiului al II-lea al termodinamicii cu privire la biologic este că fenomenele viului au o direcţie, o evoluţie naturală.

Substanţa viului

Natura conţine în ea două funcţii opuse ale existenţei:

— uniformizarea (dezorganizarea), adică creşterea de entropie, şi

— diversificarea (organizarea, structuralizarea), adică scăderea de entropie; diversificarea implică noi structuri, deci o nouă morfologie.

Raportat la scara universului, sistemele cu proprietăţi termodinamice şi cinetice foarte speciale (Lehninger, 1975), adică cele care se opun entropiei, şi se află departe de echilibrul termodinamic, sînt formate din atomi de H, C, O, N, P şi S (fig. 31.8).

Proporţia lor în organismele vii este asemănătoare cu proporţia lor în tot Universul (cunoscut) dar, paradoxal, diferă de proporţia compoziţiei Terrei (tabelul 31.IV). Prin convenţie se consideră că moleculele ce conţin în ele atomii de H, C, O, N, P şi S se numesc molecule organice; termenul derivă de la faptul că aceşti atomi reprezintă mai mult de 99% din masa materiei vii (Mărgineanu, 1985).

Deşi aceste elemente se găsesc în tot Universul (cunoscut), proprietăţile ce le definesc ca elemente structurale definitorii/esenţiale pentru generarea fenomenului biologic, par a deriva din „simbioza" acestora cu apa ! (H_2O)*. Mai exact, cu apa cu particularitățile ei termodinamice de pe Terra. Caracteristicile fizico-chimice ale apei (vezi și Cap. 34) par a fi conferit moleculelor organice acele proprietăți metabolice noi, care, prin evoluție, au generat fenomenul viu. În intimitatea apei par a se fi format structurile macromoleculare: poliglucide, polilipide, polipeptide (proteine) și poliacizi nucleici (polinucleotide), precum și combinați între ele.

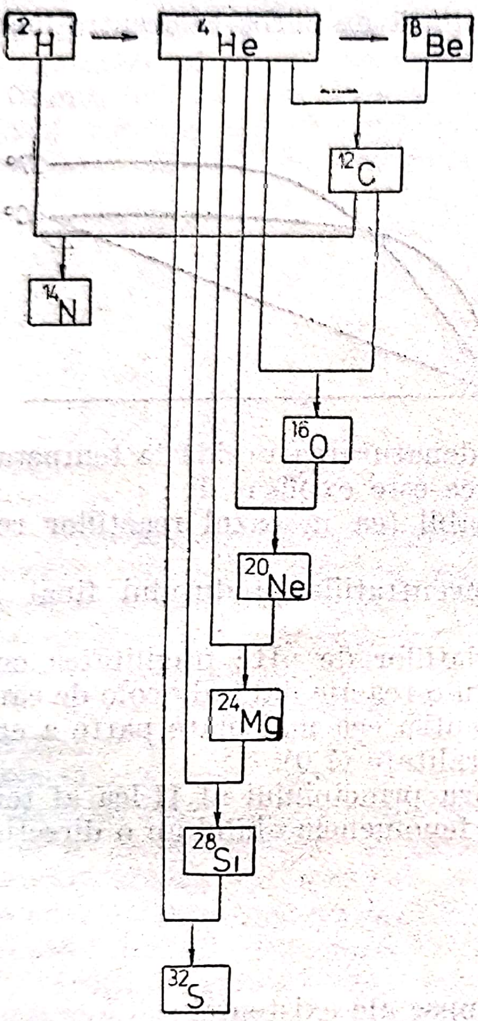


Fig. 31.8. Formarea atomilor plecînd de la baza 2 (hidrogen) și 4 (heliu).

Tabelul 31.IV

Proporția (%) a atomilor în Univers, organismele vii și Terra. (adaptat după Lehninger, 1975, Sagan, 1974)

Atom	Univers	Oganisme vii		Terra (scoarța)
		(vegetale)	(animale)	
H	87	16	63	3
He	12	0	0	0
C	0,03	21	9,5	0,19
N	0,008	3	1,4	0,0001
O	0,06	59	25,5	48
Ne	0,02	0	0	0
Na	0,0001	0,01	0,03	1,6
Mg	0,0003	0,04	0,01	5,1
Al	0,0002	0,001	—	5
Si	0,003	0,1	—	21
S	0,002	0,02	0,05	0,7
P	0,00003	0,03	0,22	0,07
K	0,000007	0,1	0,06	1,3
Ar	0,004	0	0	0
Ca	0,0001	0,1	0,31	2,25
Fe	0,0007	0,005	—	11,25
Ni	—	—		0,46
Cl	—	—	0,08	—

Pînă în prezent nu s-a putut dovedi existența biologicului (a fenomenului viu observabil din punct de vedere uman) în structuri care nu conțin apă. Se pare că o soluție termodinamică specială (de pe Terra de acum 5×10^9 ani) ar fi putut permite integrarea (prin sinteză?) a moleculelor de apă cu cele organice macromoleculare. Dacă a fost așa, atunci formarea structurii viului a fost (poate) ultimul proces de sinteză cunoscut — sinteza acelei structuri unice, gelatinoase, spongioase, care conține în ea apă intrinsec legată (într-un mod încă puțin explicat), într-o proporție optimă, adecvată, de materie organică C, H, O, N. În acest mod poate fi presupusă formarea unei „molecule de viață" (Costagliola, 1986).

---

* Se consideră că evoluția Universului pînă la apariția fenomenului viu (evoluția prebiologică) a fost dominată de procese de sinteză; apariția și diversificarea fenomenului viu (evoluția biologică) pare a fi dominată de procesul de simbioză (Costagliola, 1984).

Fiziologia, biologia și biochimia clasice consideră apa legată de molecule (mai ales proteice) ca fiind integrată structurii adsorbante, într-un mod în care fiecare moleculă este distinct și independent structurată, și prin aceasta relativ independentă și funcțional. Această concepție face parte din teoria moleculară a biologicului. În ciuda progreselor fizicii cuantice și a chimiei viului, proprietățile viului nu pot fi explicate prin aceste teorii.

Se afirmă, însă (Doffin, 1955, in Costagliola, 1986, Macovschi 1972, 1981, 1984 a, b), că „molecula viului" prezintă o organizare intracelulară unică; ea este numită *protoplasmă** (Doffin) sau *biostructură* (Macovschi).

Aceste structuri par a fi similare: un gel heterogen (Doffin), spongios (Macovschi), amolecular (din punctul de vedere al biochimiei curente), în care legăturile se realizează prin forțe corelative sau biovalențe (Macovschi, 1972, 1984 a) sau valențe integrate** (Doffin) care generează o singură și unică „hipermoleculă" complexă (Costagliola, 1986), gelificată prin apa adsorbită.

Atît Doffin cît și Macovschi recunosc existența unei structuri pe care o numesc materie organică coexistentă (Macovschi) sau paraplasmă (Doffin); aceasta corespunde la 9/10 din structura unei celule și este compusă din bule de gaz, ulei, apă (cea nelegată), rezervoare de ioni, macromolecule (glicogen, trigliceride, amidon), structuri de rezistență (os, fanere, carapace). Această materie organică coexistentă este nevie, atît pentru Macovschi cît și pentru Doffin.

Biostructura astfel concepută este puternic ionizată, cuprinzînd 10^{14} atomi, cu o masă de 10^{-2} μg și cu un bogat conținut energetic, în care organitele celulare sînt nucleii unui lacis*** de protoplasmă.

Macovschi afirmă că biostructura a fost evidențiată nu numai indirect (prin presiune hidrostatică crescută și prin rezonanță magnetică nucleară) ci și direct, prin microscopie electronică (de către Porter și Tucker, în Macovschi, 1981). Deși astfel de date nu au mai fost raportate, cercetări din alt domeniu (endocrinologia) au sugerat un fenomen surprinzător: steroidogeneza în corticosuprarenală are loc pe un „hormonad" (Lieberman, 1984). *Hormonadul* este o structură sau sistem de structuri care are capacitatea de a sintetiza cortizol, conform cu trecerile clasice prin diferite etape de sinteză și prin diferite alte structuri intracelulare, dar fără ca structura de sintetizat, adică molecula ce va deveni cortizol (în speță precursorul, de exemplu colesterolul), să fie eliberată de pe hormonad și fără ca să existe compuși intermediari pe acest hormonad.

Din punct de vedere funcțional, hormonadul, în concepția lui Lieberman, ar putea reprezenta o fațetă a biostructurii lui Macovschi sau a protoplasmei lui Doffin. Hormonadul ar putea confirma existența unui ansamblu celular molecular unic.

inv. 137380

---

* Noțiunea de protoplasmă a lui Doffin nu corespunde cu clasica noțiune de protoplasmă, care definește citoplasma.

** Sînt noțiuni care nu corespund cu ceea ce chimia clasică numește valență; ele ar interveni numai la nivelul acestei „hipermolecule" complexe.

*** Lacis = rețea de fire, căi sau vase intercalate.

Existenţa acestui ansamblu este indirect susţinută şi de unitatea dialectică morfologico-funcţională: reacţiile chimice din celula vie formează o imensă reţea (Simon, 1973); produsul unei reacţii serveşte ca substrat alteia sau influenţează lanţuri metabolice (biochimice) diferite (vezi şi Cap. 32 şi 33). Pare evident că dacă funcţia poate fi interpretată precum o unică reţea, atunci şi morfologia poate fi la fel interpretată: o reţea imensă (şi unică) amoleculară.

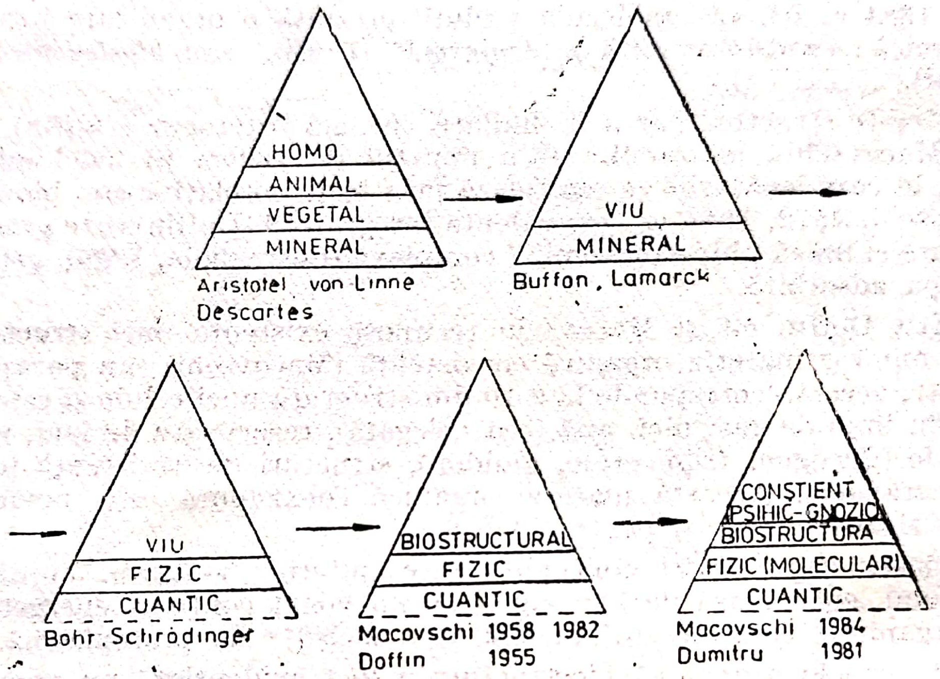

HOMO
ANIMAL
VEGETAL
MINERAL
Aristotel von Linne
Descartes
VIU
MINERAL
Buffon, Lamarck
VIU
FIZIC
CUANTIC
Bohr, Schrödinger
BIOSTRUCTURAL
FIZIC
CUANTIC
Macovschi 1958 1982
Doffin 1955
CONŞTIENT
PSIHIC-GNOZIC
BIOSTRUCTURA
FIZIC (MOLECULAR)
CUANTIC
Macovschi 1984
Dumitru 1981

Fig. 31.9. Concepţii referitoare la nivelele de structurare a materiei (idee grafică preluată din Costagliola, 1985); surse: Macovschi, 1984 b, Dumitru, 1981, Costagliola, 1985.

Astfel organizată, biostructura sau protoplasma aduce în planul taxonomiei un element aparte (fig. 31.9), a cărui analiză ar putea fi întrevăzut ca „noul" în legităţile Universale (Schrödinger, 1980).

Biostructura sau protoplasma ar fi urmarea ultimei sinteze — înţeleasă drept capacitatea de a genera noul din contopirea unor atomi şi molecule de alt tip. Odată apărută biostructura/protoplasma, odată apărut fenomenul biologic, acesta se dezvoltă pe alte baze, cu legităţi diferite de cele ale moleculelor „organice" chimice.

În conceptul clasic al noţiunilor, mecanismul esenţial, prin care se dezvoltă şi diferenţiază viul, este *simbioza* (Costagliola, 1986, vezi şi în Saragea, 1987 b): prin simbioză nu se mai formează molecule noi, ci se rearanjează în diferite moduri cele deja existente. În acest mod, prin simbioză, s-au format nivelurile taxonomice ale celulei vii (tabelul 31.V). Pentru dovedirea acestei aserţiuni există deja argumente solide:

— formarea celulelor eucariote are la bază mecanisme simbiotice: un protocariot (cu respiraţie aerobă) se combină cu o celulă nucleată generînd eucariotul; un flagelat se combină cu un nucleat formînd o celulă eucariotă flagelată; teoria endosimbiozei (Margulis, 1985) este astăzi admisă de mulţi cercetători în domeniu (Fite, 1986).

Tabelul 31.V

Ierarhie structurală intracelulară (taxonomie celulară)

organite/organele	nucelu, mitocondrie, cloroplast, apart Golgi
ansambluri supramoleculare GM 10^6-10^9	ribozomi, complexe enzimatice, sisteme contractile, microtubului
macromolecule GM 10^3-10^9	acizi nucleici, proteine, polizaharide, lipide
blocuri de construcție GM 100–350	nucleotide, aminoacizi, acizi grași, glicerol
intermediari metabolici GM 50–250	piruvat, citrat, malat, 3P gliceraldehia
precursori preluați din mediu GM 18–44	CO_2, H_2O, NH_3, N_2

— teoria macroevoluției (Eldredge, 1982, 1986) sau a echilibrului punctuat *(punctuated echilibria)* afirmă că speciația (formarea speciilor) este generată de mari schimbări cromozomiale. În acest sens s-a arătat (Scott, 1986) că schimbările nu sînt aduse decît de integrarea simbiotică dintre o celulă vie și un virus (material genetic migrator) (Hoyle, 1978) (vezi și Antohi, 1985).

Asamblarea biostructurii pe Terra, a făcut ca atmosfera Pămîntului să nu se schimbe esențial în decursul a peste 3 miliarde de ani (Lovelock, 1974). În acest fel, Pămîntul a „evadat" din legile termodinamice; de exemplu, H și He au fost reținute pe Terra și nu au dispărut, așa cum, conform legilor fizico-gravitaționale ar fi trebuit să se producă.

Este demonstrat că o anumită structură, deci o anumită substanță folosește sau poate folosi o cantitate de energie pentru a se opune principiului al doilea al termodinamicii numai dacă este vie.

Este demonstrat, de asemenea, că în cursul evoluției, materia a generat forme din ce în ce mai complexe de structuri vii (de biostructuri), adică sisteme din ce în ce mai sofisticate de scădere a entropiei interne. Aceste sisteme sînt și ele termodinamice, adică se supun legilor termodinamicii.

Exemplu al unui sistem biologic termodinamic poate fi un sistem (lanț) metabolic reprezentat prin conversia unei substanțe X în Y, după schema $X \to Y$:

— X și Y pot fi diferite substanțe chimice, în care caz sistemul reprezentă transformarea chimică enzimatică a lui X.

— X și Y pot fi aceeași substanță, în care caz sistemul reprezintă translocarea lui X într-un compartiment în altul, prin sisteme de transport.

— X și Y pot reprezenta începutul și sfîrșitul unor lanțuri integrate, mai multe reacții consecutive.

Într-un sistem în care nu există reacții de *supleere* a lui X și nici de eliminare a lui Y (sistem închis) se va ajunge la un echilibru în care conversia lui X spre Y este egală cu cea a lui Y spre X: $X \underset{V_r}{\overset{V_f}{\rightleftarrows}} Y\ (V_f = V_r)$.

Pentru sistemele închise echilibrul este singura stare în care concentrația intermediarilor (X și Y) nu se schimbă cu timpul. Dacă un sistem închis nu este la echilibru atunci va exista un schimb între X și Y. *Sistemele închise sînt termodinamic reversibile* (Crabtree 1979).

Dar majoritatea sistemelor metabolice și toate căile metabolice reprezintă sisteme deschise, pentru că există o permanentă supleere cu X și o permanentă eliminare a lui Y: $\to X \rightleftarrows Y \to$

Și în cadrul unui astfel de sistem deschis, în care nu există echilibru între X și Y se poate ajunge la o stare stabilă. Ea este numită echilibru dinamic (*steady state*). Exemplu: dacă rata suplimentării lui X este constantă iar cea a lui Y crește, atunci rata transformării lui X în Y va fi constantă în măsura în care eliminarea lui Y, crescută inițial, rămîne constantă. Dacă conversia lui X în Y crește atunci rata eliminării lui Y va crește.

Pentru că numai sistemele închise sînt termodinamic reversibile, concluzia este că *orice sistem deschis este termodinamic ireversibil* (Crabtree, 1979).

Este important a nu confunda termoreversibilitatea unui sistem cu reversibilitatea unei reacții kinetice: o reacție kinetică de tipul $\rightarrow X \rightleftarrows Y \rightarrow$ *este reversibilă dar termodinamic ireversibilă.*

Mecanismul prin care sistemele (structurile) evoluează depinde de existența unor grade de libertate și, evident, prin natura definirii sistemului, de cîteva reguli (Papagiannis, 1986).

Libertatea duce la apariția unor forme noi, care vor fi apoi testate de regulile sistemului. Dacă nu reușesc la „examen" (cum se întîmplă de obicei) vor dispare. Dacă reușesc se vor alătura viitoarei „comisii de examinare" a unor „viitori candidați", apăruți la rîndul lor prin libertatea unor anumite grade.

Acest punct de vedere sugerează că și pentru evoluția biologică apar mai întîi formele noi de viață, care apoi caută să se adapteze, conform cu teoriile macroevoluției (Eldredge, 1986). Pe măsură ce procesul evoluției înaintează, pe aceeași măsură se măresc și interrelațiile dintre sisteme, crescînd și gradul de restricții pe care „noii veniți" vor fi în măsură să le înfrunte (Papagiannis, 1986).

Se afirmă (Neacșu, 1986) că dintre două sisteme de dimensiuni egale (cu șanse egale de reușită la „examen") va evolua acela care este structurat ierarhic (vezi și fig. 31.12, p. 29).

Ierarhia presupune o situație de neechilibru termodinamic. Se consideră (Lupasco, în Costagliola, 1979) că echilibrul reprezintă moartea sistemului. La starea de echilibru termodinamic (Crabtree, 1979) nu există antagonsim, astfel că sistemul nu poate exista faptic (Costagliola, 1979), pentru că în fond, nu poate evolua. Evoluția este deci o necesitate Universală (Lupasco-Empedocle) și este dependentă de antagonismul a două forțe divergente: omogenizarea—heterogenizarea, bine—rău, alb—negru, care nu pot dispare niciodată (în Universul fizic cunoscut).

Astfel că nici un sistem nu poate exista în afara antagonismului dialectic amintit (Principiul Lupasco—Empedocle).

Evoluția de la sisteme simple la sisteme mai complexe reprezintă un fenomen de achiziție de energie, substanță și informație; aceasta din urmă măsoară interrelațiile în sistem și între sisteme.

Biostructura pare a reprezenta acel tip de organizare structurală care conține maximum de informații în minimum de substanță.

Informația biologică

Care este criteriul prin care se poate afirma că un sistem este mai complex decît altul? Prin ce se deosebește complexitatea unei celule de complexitatea unui ribozom sau a unui organism? Este evident că nu se deosebește prin cantitatea totală de energie pe care o folosește sistemul. De exemplu animalele din regiuni polare (foca, pinguinul) folosesc mai multă energie decît omul la ecuator; sînt oare aceste animale mai complexe ca omul? Mai mult, poate diferența de cantitate de substanță să diferențieze complexitatea unei/unui, de exemplu, balene, stejar sau elefant, de om? Sînt aceste structuri vii mai complexe ca omul?

Este evident că complexitatea unui sistem nu rezidă în totalitatea masei și a energiei folosite, ci într-un raport adecvat și eficient între ele.

Pentru a putea „vizualiza" legătura dintre substanță și energie, corelată cu creșterea complexității sistemului, s-a apelat la clasica experiență „ideală" a lui J. C. Maxwell (fig. 31.10) efectuată în 1871. Experiența nu a căpătat rezolvare decît în 1929 prin Szilard.

Două compartimente, într-unul se găsesc molecule de gaz, fiecare moleculă cu mișcarea ei browniană; în compartimentul în care se găsește gazul există molecule mai lente (reci) și altele mai rapide (calde). La despărțirea între cele două compartimente stă „un demon"*. Acesta din urmă are „sarcina" să lase să treacă în compartimentul gol numai moleculele calde care apar în zona de trecere pe care apoi le împiedică să revină. După un timp moleculele reci și cele calde vor fi despărțite. Caracterele energetico-substanțiale ale celor două tipuri de molecule au fost folosite pentru a le departaja în cele două compartimente. În procesul de analiză a diferențelor dintre molecule „demonul" lui Maxwell folosește *informație*.

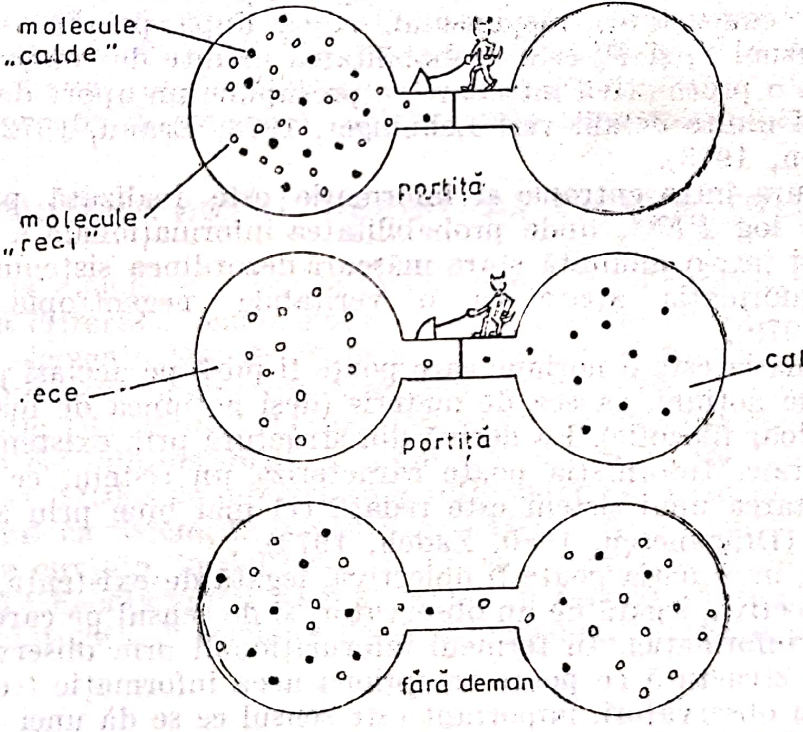


Fig. 31.10. Experiența clasică a lui Maxwell: despărțirea moleculelor reci și calde pe baza unei noi măsuri fizice, informația.

Teoria informațiilor este teoria care face legătura dintre energie (termodinamică) și structură:

---

* Aici „demon" este privit în concepție mitologică greco-romană pozitivistă (și nu iudeo-creștină) ca un personaj ce poate personifica conștiința morală, inspiratorul unei conduite morale benefice (vezi daimonul socratic) (Hachette, 1991).

— informaţia defineşte gradul de interconexiune dintre părţile componente ale sistemului, ale subsistemelor şi ale acestora cu mediu exterior. Cu cît există mai multe structurări (element calitativ) faţă de mediul intern şi extern, cu atît informaţia conţinută în sistem va fi mai mare. Cu alte cuvinte, informaţia este legată intrinsec de structuri (de materie), fiind *informaţie structurală*.

— dar pentru că cantitatea de informaţie creşte cu structuralizarea (organizarea*), informaţia este indisolubil legată de legile termodinamicii, deci de energie, putînd fi considerată *inforenergie*.

Corelaţiile energie — substanţă sînt definite în cadrul a două teoreme :

— $E = mc^2$, în care energia este dependentă de masă (Einstein) şi

— structuralizarea, prin creşterea informaţiei sistemului, duce la scăderea entropiei lui.

Entropia unei molecule (structuri) se măsoară în cal/mol x grad. S-a calculat, pe baza constantei lui Boltzman**, că este necesară o cantitate de informaţie de 10^{23} biţi***, pentru ca entropia unui sistem să scadă cu 1 cal/mol grad.

Cantitatea de informaţie $I = \log_2 P/P_0$, unde P este probabilitatea după cunoaşterea răspunsului, adică după primirea informaţiei (care este uzual 1) şi P_0 este probabilitatea înainte de cunoaşterea răspunsului, la o prezumtivă întrebare ce presupune un aport de informaţie (pentru mai multe detalii vezi Lehninger, 1978, Eşanu, 1972, Săhleanu, 1973, Simon, 1973).

Legătura între entropie şi informaţie este realizată prin ecuaţia $k \log D = k \log PE$**, unde probabilitatea informaţională a moleculelor de a se găsi într-o anumită stare măsoară dezordinea sistemului. Cu alte cuvinte, informaţia apare ca o veritabilă negentropie potenţială (Berman, 1979).

Informaţia este o noţiune care poate fi pusă pe acelaşi plan cu cele mai generale noţiuni, ca cea de materie (deşi noţiunea de materie poate fi definită doar filozofic). Ea derivă din structură prin existenţa informaţiei structurale. Informaţia poate caracteriza un sistem, ce prezintă o stare, iar starea unui sistem este redată cel mai bine prin semnificaţia informaţiei (Drăgănescu, 1980, Zadeh, 1973).

Astfel, informaţia poate fi obiectivă, legată de existenţa lucrului în sine, şi subiectivă, legată de un observator, şi de sensul pe care acesta din urmă îl dă informaţiei. În termeni informaţionali prin observator se înţelege orice structură ce poate recepţiona acea informaţie (receptor).

Pentru observatori, important este sensul ce se dă unei informaţii : sensul de ştire, de informaţie biologică, genetică etc.

---

* Deşi este dependentă de/şi proporţională cu organizarea, informaţia trebuie privită independent de aceasta, în sensul că apare mai adecvat a analiza viul sub forma unei triade decît a unei diade (Săhleanu, 1987) (diada structură — energie şi cea informaţie — organizare); aceasta şi pentru că organizarea este în primul rînd legată de structură şi nu de informaţie.

** Constanta lui Boltzman face parte dintr-o formulă (vezi Schrödinger, 1980) care caracterizează timpul de aşteptare în care creşte temperatura unei molecule de gaz. Ea are valoarea $k = 3{,}2983 \cdot 10^{-24}$ cal/°C sau $k = 1{,}38 \cdot 10^{-23}$ J/K. Entropia $S = k \log D$, unde D este măsura dezordinii atomilor dintr-un corp dat. Entropia $S = k \log PE$ unde PE este probabilitatea elementelor (moleculelor) de a fi într-o anumită stare (observabilă).

*** 1 bit este cantitatea de informaţie care este obţinută în cadrul unor alternative dicotomice : bun-rău, alb-negru, 0 — 1.

Legătura dintre structură şi sensul informaţiei capătă consistenţă numai dacă observatorul se foloseşte de informaţie.

Se consideră că numai observatorul ce aparţine sistemelor biologice a putut da sens informaţiei. Este de presupus că dacă informaţia există ca stare a unui sistem (Zadeh, 1973) atunci sistemul care o poate observa trebuie să aibă capacităţi cu totul speciale — de a exista şi de a se autoperpetua, fapt caracteristic structurilor vii.

Dezvoltarea unor sisteme din ce în ce mai perfecţionate, pentru controlul conexiunilor dintre substanţele din organisme şi al cantităţilor de energie produsă, captată şi eliberată a fost preluat de către sistemele integrative de reglare şi control (vezi p. 29). Acestea au capacitatea de a modifica reactivitatea altor organe şi aparate. Din categoria sistemelor integrative fac parte sistemul nervos (SN), sistemul endocrin (SE) şi sistemul imun (SI). SE şi SI par a integra informaţii biostructurale, adică informaţii conţinute în structuri moleculare. SN pare a folosi pentru integrare cîmpuri energetice (cuante de energie). Această ipoteză generează o nouă împărţire taxonomică a viului (fig. 31.9).

Se pare că nici un subsistem din organism nu scapă controlului celor trei sisteme de integrare a informaţiei (dacă îl posedă). De exemplu, în cadrul tubului digestiv există atît fibre nervoase cît şi celule cu rol endocrin; activitatea unor celule este cu siguranţă controlată şi de existenţa unor liganzi imuni (ca de exemplu celule gastrice, care prost controlate pot genera atrofie de mucoasă gastrică) prin mecanism imun.

CRITERIILE PENTRU DEFINIREA VIULUI/VIEŢII

Avînd la dispoziţie o triadă metodologică în abordarea viului, pentru definirea criteriilor fenomenului viu sau biologic se pot folosi noţiuni din cele trei elemente descrise : substanţă, energie, şi informaţie. Astfel că, pentru definirea viului sînt necesare, adică obligatorii, în măsura în care prin convenţie (Keosian, 1974) au fost alese : elementul energetic*, cel structural şi cel informaţional. Ultimul este cel care pare determinant în definirea capacităţilor de interrelaţii şi intrconexiune în cadrul fenomenului viu, structurat ca sistem, în opoziţie cu celălalt : fenomenul neviu.

Cu alte cuvinte, în definirea viului este esenţială „dimensiunea informaţională''. Esenţa viului pare să rezide în raportul optim dintre cantitatea de informaţie şi celelalte două „dimensiuni'' : structurală şi energetică.

Latura substanţială

Latura substanţială defineşte viaţa/viul ca proprietate a materiei formată din atomii de H, C, N, O, P şi S (care alcătuesc peste 99% din materia viului), organizată în molecule „organice''. Ele există atît în structura neviului cît şi în cea a viului, cînd capătă proprietăţi de „bioelemente''.

---

* Elementul energetic îndreaptă abordarea fiziopatologiei sistemelor integrate (digestiv, cardiovascular, respirator, renal) prin prisma pivotului energetic: fosforilarea oxidativă (fig. 31.11) şi (cap. 33).

Este foarte important de a stabili :

1. comportamentul schimbului* de materie între structurile organice şi mediu ;

2. dacă bioelementele sînt altfel organizate sau structurate faţă de aceleaşi elemente organice ce se găsesc în materia nevie.

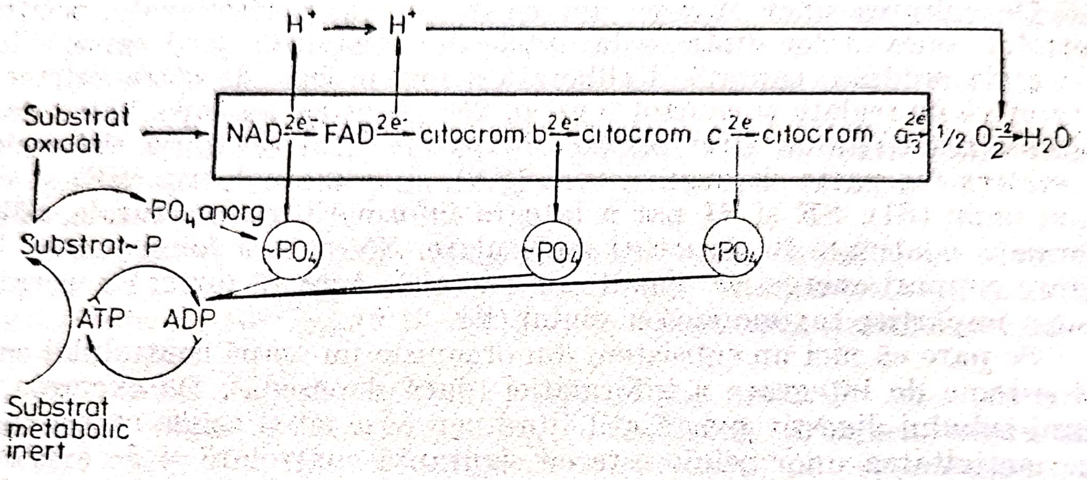


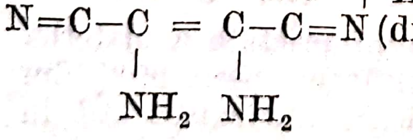
Fig. 31.11. Fosforilarea oxidativă şi formarea apei metabolice. Oxidarea unei perechi de atomi de hidrogen (H) se face odată cu reducerea unui atom de oxigen. Reacţia ulterioară, de cuplare a H^+ (hidrogenului oxidat, adică fără electron) cu O^{-2} (oxigenului redus, adică cu electroni în plus) este generatoare de apă metabolică. Reacţia necesită treceri „pas cu pas" de electroni de pe substraturi mai electropozitive, pentru pierdere de energie. Cantitatea de energie pierdută este captată de reacţia $ADP + P_i \rightarrow ATP$, în care în cadrul legăturii fosfat a ATP se înmagazinează o cantitate de 7 kcal/mol. În laborator reacţia s-a cuantificat şi s-a observat că există posibilitatea ca de la NAD la O_2 să se elibereze 52 Kcal, dar că se formează numai trei molecule ATP (21 Kcal). Raportul fosforilare/oxidare fiind, în condiţii fiziologice 3, iar randamentul termodinamic aprox. 40 %.

1. Diferenţierea între elementele organice din structura neviului şi biolelemente se traduce prin :

— primele sînt caracterizate prin relaţii de schimb influenţate de substanţa existentă în mediu,

— ultimele sînt caracterizate prin schimburi continue, autocatalitice care se perpetuează independent de cantitatea de substanţă din mediu.

Un exemplu de molecule organice ce nu aparţin biologicului şi al unei relaţii de schimb : reacţia $HCN + CN^- \rightarrow NC{-}C{=}NH^-$ este urmată de $NC{-}C{=}NH^- + H^+ \rightarrow NC{-}CH{=}NH$ şi apoi de ${}_2NC{-}CH{=}NH \rightarrow$



$$N{=}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}{-}C = \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}{-}C{=}N$$

(diaminomalicodinitril).

Acest schimb nu este caracteristic metabolismului viului. El este totuşi schimb de materie şi energie ; relaţia a fost numită, şi reprezintă, un model de „metabolism primordial", prebiologic (Buvet 1974).

---

* schimb de materie şi energie = metabolism (vezi şi p.52).

Moleculele organice ce aparţin biologicului posedă capacitatea de autocataliză; ele sînt astfel organizate structural încît permit procesului să se perpetueze independent de alte molecule biologice.

Elementul de substanţă care probabil a permis „metabolismului primordial" să continue, să genereze fenomenul viu, pare a fi apa. Se afirmă că viaţa a apărut în apă, deci proprietăţile fizico-chimice ale apei (vezi p. 228) sînt cele care determină existenţa structurii bioelementelor în fenomenul viu.

De altfel „ordinea internă" a bioelementelor este în mare măsură (100%?) dependentă de structura apei (Yielding, 1985), care joacă un rol important în proprietăţile celulei; în celulă, apa pare a fi structurată precum gheaţa (Yielding, 1985), care are o cantitate de entropie mai mică, fiind mai structuralizată, mai organizată decît apa lichidă (Porumb, 1985).

Acest considerent permite să se interpreteze energetic soarta substanţelor în organismul uman prin prisma *celor două ramificaţii care se întîlnesc la nivelul apei*, formate după trecerea electronilor hidrogenului pe oxigen, în respiraţia celulară:

— *latura hidrogenului*, sau a materialelor din care acesta provine (carbohidraţi, proteine, lipide) în cadrul sistemelor digestiv, de transport plasmatic, al circulaţiei, şi

— *latura oxigenului* (element indispensabil vieţii pe Terra) al cărui curs energetic în organism are un traseu bine precizat şi specific (respirator, cardiovascular, hemoglobina).

Ca toate reacţiile biologice, reacţia $_2H_2 + O_2 \rightleftarrows {}_2H_2O$ este cuplată cu formarea de legături macroergice (vezi cap. 33). Principalul mecanism de cuplare se produce la trecerea electronilor de pe substraturi mai electronegative spre electropozitive, în cadrul respiraţiei celulare intramitocondriale (fig. 31. 11).

2. Prin mijloacele actuale de investigaţie fizico-chimice nu s-au acumulat multe date experimentale directe, clare şi ţintite care să ateste faptul că moleculele organice ale viului ar fi altfel organizate decît cele ale neviului. Ambele tipuri de molecule au două proprietăţi intrinseci (Yielding, 1985):

— autoasamblarea, caracteristică macromoleculelor, în care proteinele ocupă un rol central şi

— autoreplicarea, caracteristică atît a acizilor nucleici (autoreplicare cu frecvenţă crescută) cît şi proteinelor (autoreplicare cu frecvenţă scăzută) (Eşanu, 1985, Zielinski, 1987).

Acest punct de vedere caracterizează concepţiile de biologie *moleculară*: moleculele organice nevii stau la baza proceselor biologice/constituie esenţa viului (Yielding, 1985).

Apariţia unei funcţii noi implică însă proprietăţi noi (Porumb 1985), generate de o structuralizare (morfologie) nouă.

Dacă acest concept este valabil, el se poate aplica şi în următorul sens: moleculele organice ce posedă proprietăţi de autoasamblare şi autoreplicare (proteinele şi acizii nucleici) sînt altfel structurate în fenomenul viu faţă de cel neviu, adică sînt diferit structurate prin prisma percepţiei mijloacelor actuale ştiinţifice. În acest sens se poate afirma că viaţa nu este o proprietate moleculară (Kahane, 1967) sau derivată din suma unor proprietăţi moleculare. Este o ipoteză care duce la concluzia că însăşi structurile moleculare capătă proprietăţi noi, superioare, integrate într-un ansamblu posibil amolecular, spongios, cu legături de biovalenţă, numit biostructură (Macovschi, 1972) sau protoplasmă (Doffin, în Costagliola, 1986).

Latura energetică

Latura energetică se referă la capacitatea bioelementelor de a circula (mişcare, forţă) prin folosirea energiei din afara sistemului, în ultimă instanţă de a folosi energia solară (sau a stelelor, în general), pentru a scade entropia internă. Latura energetică presupune că, pentru a fi viu, sistemul trebuie să se menţină individualizat, departe de nivelul de echilibru termodinamic dar într-o stare de echilibru dinamic. Diferenţa sistemelor energetice vii, faţă de cele nevii, constă tocmai în faptul că ultimele tind spre echilibrul termodinamic, spre maximum de entropie.

Proprietatea de a se menţine departe de echilibrul termodinamic este generată de legătura dialectică structură-energie. Un rol esenţial în acest echilibru pare a fi generat de mediu lichid apos. *Apa este în acelaşi timp :*

— produsul final al unor reacţii care permit ca un electron (de hidrogen) să fie acceptat de un atom (de oxigen apoi $H^+ + O^{-2}$ se combină formînd apa, (fig. 31.11), în cadrul respiraţiei celulare ;

— sursă indirectă de energie în organismele vii ; prin scindarea ei se generează, în fotosinteză, ioni de H^+ şi OH^- ce permit formarea de legături cu biolementele C şi N şi înmagazinarea de energie în aceste legături.

În plus, în apă există interacţiuni energetice (forţe de legare „slabe"* ; Yielding, 1985 ; Porumb, 1985), care, în contextul viului (la temperatura fiziologică de aprox. 300 K) se desfac şi refac continuu sub acţiunea agitaţiei moleculare (Porumb, 1985). Acest fenomen creează un tot energetic foarte flexibil, şi, prin aceasta, foarte puternic. În contextul viului, acest complex energetic are capacitatea să reziste la presiuni hidrostatice uriaşe (Macovschi, 1972).

Latura informaţională

Latura informaţională este cea mai importantă ; definirea viului presupune existenţa unor biostructuri cu caractere chimice din care rezultă anumite cantităţi de informaţie.

Informaţia derivă din recunoaşterea moleculară. Prin recunoaştere moleculară se înţelege (Porumb, 1985) procesul ce realizează asocierea specifică a două molecule. Stabilitatea mare a reacţiilor de recunoaştere moleculară permite constituirea de cupluri moleculare adecvate : enzimă —

---

* Scara naturală a energiilor, în fizică este definită în raport cu valoarea energiei termice medii, care, pentru un mol, la 300°K, este de ordinul $R \times T = 2{,}6$ kJ/mol. Forţele slabe sînt $< RT$, cele tari $> RT$; T = temperatura, R = constanta universală a gazelor. (vezi şi pag. 8).

substrat, proteină — acid nucleic, acid nucleic — acid nucleic (Zielinski, 1987). *Fundamentul fizic al recunoașterii moleculare biologice îl constituie legătura de hidrogen.* Cu alte cuvinte, complementaritatea cea mai adecvată între moleculele din constituția viului este realizată prin legături de hidrogen*.

Este dovedit că autoperpetuarea are la bază posibilitatea autoreplicării lanțurilor de acizi nucleici, tocmai prin recunoaștere complementară. Organizarea bazelor purinice/pirimidinice în structuri autoreplicative stă la baza repertoriului genetic care are capacitatea de a deține și folosi informație. Deținerea informației de tip genetic nu este însă suficientă pentru a defini viul: există structuri de acizi nucleici și proteine care nu se pot autoreproduce independent (virusurile).

Triada metodologică structură—energie—informație presupune, pe baza a numeroase dovezi experimentale, că în evoluția prebiologică au existat (Lehninger, 1975, Porumb, 1985, Eșanu, 1985, Gilbert, 1986, Jay, 1987):

— *molecule organizate informațional* de tipul acizilor nucleici-proteine, care în condiții de mediu particulare se puteau replica (Gilbert, 1986);

— *molecule* capabile să se oxideze și să genereze compuși oxidați sau să înglobeze în ele legături cu *potențial energetic crescut* (macroergice);

— *structuri complexe cu membrane* lipido-glucido-proteice și conținut hidric, în care existau structuri proteice capabile să aibă funcție enzimatică unică (sferoizi, coacervate) (vezi în Lehninger, 1975).

Nici una din aceste structuri, luate separat, nu caracterizează viul, dar caracterizează părți și proprietăți componente ale lui. Mai mult, nici chiar două dintre ele, împreună, nu reușesc să definească decît tot componente ale viului, dar nu esența lui.

Esența viului este definită numai prin coexistența concomitentă, integrată în aceeași structură, a celor trei componente:

— informațional: acizi nucleici-proteină;

— molecule organizate energetic: macroergice cu potențial redox;

— molecule organizate hidric, înconjurate de membrane (sferoizi, coacervate).

Această idee conduce la explicarea criteriului esențial al viului: **aparține viului acea structură hidrică, înconjurată de membrane, mai complexă informațional decît mediul înconjurător** (mai structurată, deci cu entropie mai mică), **care se poate menține ca atare prin mijloace energetice interne și care se poate autoperpetua** (= definiția Klima—Osanger—Morowitz, modificată; vezi și în Eșanu, 1985).

Deductiv, se poate presupune că cele trei tipuri de structuri prebiologice s-au contopit pe parcursul unei anumite evoluții, generînd o structură care a înglobat funcții deținute de primele trei (sau poate mai multe?) tipuri de structuri prebiologice (Gilbert, 1986, Jay, 1987). Mecanismul prin care s-a obținut această structură, unică, vie, pare a fi *simbioza* (Costagliola, 1984). Structura viului pare a fi singura ce posedă forțe și mijloace proprii prin care complexitatea sistemului (latura informaţională) este menţinută mai crescută decît a mediului înconjurător.

---

* Fenomenul poate fi perceput și exact invers: recunoașterea, prin mijloacele fizico-chimice, determină apariția de legături de hidrogen.

Faptul că, prin definiţie, o structură vie are un grad de complexitate mai mare decît mediul în care există, îi conferă un conţinut informaţional mai bogat. Acest aspect reia discuţia asupra esenţei structural—energetice a viului şi a limitelor lui (! la convenţii, Keosian, 1974) : structurile vii trebuie să posede ceva în plus (un conţinut informaţional mai bogat ?) faţă de structurile nevii, chiar dacă organice şi/sau de la „marginea" vieţii (precum virusurile, coacervatele şi sfero izii*).

Dacă s-ar putea demonstra că fenomenul biologic se comportă atît în totalitate cît şi în părţile sale componente diferit faţă de fenomenul neviu, atunci s-ar putea găsi o bază de diferenţiere între ele.

Această bază (în sens larg de relativitate biologică), care să unească toate cîmpurile de cercetare biologică, a fost propusă sub forma *reactivităţii la stimuli*. Existenţa unui singur model matematic de reactivitate la stimuli este valabilă pentru toate acele structuri care fac parte din fenomenul biologic. Este vorba despre Modelul (paternul) primordial (vezi p.38 şi fig. 31.21) (Grigg, 1969).

Se pare că reactivitatea care înscrie în ea acest tip de patern este singura valabilă pentru structurile viului şi este universală. Acest fapt atrage atenţia şi asupra universalităţii (mai mult ca) probabile a morfologiei viului (biostructura ?).

★

Este evident că Universul evoluează (Thuan, 1984), că structurile materiale evoluează, că structurile biologicului sînt mai complex alcătuite decît cele ale nebiologicului ; dar nu mai complex din punct de vedere strict molecular, adică mai multe molecule sau molecule mai încărcate energetic, ci mai bogate informaţional. Deci structurile vii sînt altfel organizate faţă de cele nevii. Sînt caracteristici necesarmente derivate din proprietăţile intrinseci ale materiei. Ele sînt rezultatul unui determinism dialectic de la cauză la efect. Se poate afirma că, pe de o parte, nici un fenomen nu poate fi explicat în totalitate prin mijloacele sale de construcţie, iar, pe de altă parte, nici un fenomen nu poate fi dedus din propriul său nivel informaţional de alcătuire şi de proprietăţi (vezi şi în Eşanu, 1985, Porumb, 1985).

Este clar însă că nivelul superior (nivelul viului) este mai bogat decît posibilitatea analizări sale prin mijloacele care stau la dispoziţie pentru analiza nivelelor inferioare lui (fizic şi chimic) ; prin mijloacele fizico-chimice care stau la dispoziţie se poate explica viul, dar nu în toată complexitatea lui.

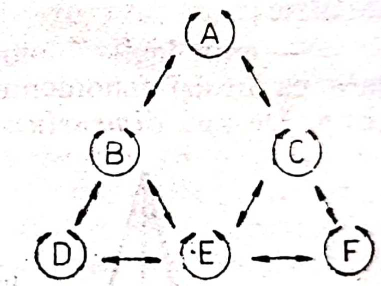
Pentru a analiza un nivel superior de organizare a materiei (viul) trebuie într-adevăr pornit de la „cărămizile" de construcţie care servesc la definirea fenomenelor inferioare (fizic şi chimic). Dar devine necesară întregirea investigaţiei prin mijloace abstracte, de cercetare : matematica, informatica și (poate surprinzător pentru unii) filosofia. Necesitatea utilizării lor derivă din faptul că în cercetarea evoluției biologice (fiziologice și fiziopatologice) de la simplu la complex, legat și de fenomenul de adaptare (vezi p. 38), biologul, medicul sînt preocupați de cunoașterea mecanismelor de producere a fenomenelor (normale și patologice), lăsînd întrebările (referitoare la aceleași mecanisme) de tip „*De ce?*" filosofilor și filosofiei (Tintant, 1979).

---

* Relativ recent s-a dovedit (Gilbert, 1986) că acidul ribonucleic (RNA) posedă funcţii multiple legate de trepiedul viului : poate fi structură informaţională, poate avea rol enzimatic şi poate folosi independent energie. Această descoperire poate aduce noi date cu privire la cît de departe poate fi împinsă limita convenţională a viului.

De altfel, de pe cîmpul de luptă dintre vitalism* și materialism** a luat naștere teoria materialistă moleculară a viului (Yielding, 1985, Haller, 1986). Incapacitatea acesteia de a explica însă esența naturii viului, legată și de ipoteza (justă) a vitalismului („Viul conține ceva în plus față de neviu") (Haller, 1986), a generat cadrul teoretic al deducerii biostructurii, ca evoluție necesară, intrinsecă, a formelor de exprimare a materiei, în cadrul teoriei biostructurale a organizării materiei pe treapta numită, convențional, *viu* (Macovschi, 1972, Doffin, 1955, în Costagliola, 1986).

Se pare că elementul de organizare care determină bogăția informațională a unui sistem, de care pare a depinde și esența viului, este ierarhizarea judicioasă de tip piramidal (Neacșu, 1986), posibil ca în figura 31.12, în care între elementele sistemului acționează anumite legități, unele deja cunoscute (Papagianis, 1986). Dacă un astfel de sistem produce și „plus-informație", atunci el poate fi numit sistem integral (Neacșu, 1986). Sistemul integral tipic este cel uman (și singurul de acest fel cunoscut?).



$A > [B \geq C] > [D = E = F]$ sau

$A > [B \geq C] > [D > E \geq F]$

Fig. 31.12. Organizare ierarhică a unui sistem. Relația > indică că sistemul anterior semnului îl integrează pe cel ulterior; relația = indică faptul că sistemele se găsesc pe aceeași treaptă de integrare.

În descrierea fenomenului viu un element important este noțiunea de *adaptare* (vezi mai departe), truism pentru viață. Analiza cuplului viață/adaptare ridică, în planul mecanismelor, probleme strict de biologie dar în planul semnificației, probleme de filosofie (Tintant, 1979): fenomenul viu (biologic) se leagă, astfel, de noțiunile de „întîmplător" și de „determinat" („necesar"), care par să aibă, în ultimul timp, un mare impact asupra biologiei și a matematicii.

Se afirmă că „cu cît analizăm mai adînc mai profund, ceea ce numim întîmplare" (Wald, 1974) „cu atît mai puțin întîmplătoare ni se dezvăluie cunoașterea fenomenelor" (Diaconis, în Kolata, 1986).*** De aici concluzia, în cadrul teoriei întîmplării multiplicative *(Randomness multiplier theory)* că întîmplarea este funcție de cunoaștere. Cu cît cunoașterea este mai mare mai aprofundată, și, în același timp, lărgită la mai multe sisteme, cu atît întîmplarea este mai mică. Cum cunoașterea tinde către absolut (deși probabil că acolo nu se va ajunge niciodată), așa cum Universul pare infinit (Hoyle, 1978*) așa și întîmplarea tinde spre zero. În aceste condiții necesitatea tinde către maxim. Altfel spus, **ceea ce există este determinat: cauza determină efectul.** Cunoașterea cauzei va determina cunoașterea efectului, dacă sînt cunoscute, în același timp și caracterele sistemului și starea în care el se găsește. În acest fel întîmplarea este privită ca o lipsă de cunoaștere, care poate (și trebuie) să fie risipită în viitor (adică în evoluție).

---

* Vitalism = doctrină biologică care admite un principiu vital, distinct atît de suflet cît și de organism, și care face ca de el să depindă acțiunile organice (ale viului). Adepți: Anaxagoras, Hippocrate, Platon, Aristotel, Galen, Paracelsus, Cudworth, Leibnitz, Virchow.

** Adepți: Democrit, Descartes, Darwin.

*** Exemplul cu aruncarea banului pare a fi cel mai bine ales pentru a explica noul punct de vedere asupra întîmplării. Aruncarea banului în sus și prinderea lui în mînă va duce la probabilități egale, *aparent întîmplătoare*, de a cădea cu „capul" sau „pajura". Dar, cum s-a afirmat, banul nu cade după probabilități întîmplătoare; el cade după legi cunoscute, precum viteza de urcare, spinul imprimat de mîna experimentatorului sau a mașinii etc. Cu alte cuvinte există posibilitatea de a cunoaște, prin legile fizicii și ale matematicii (ale universului în general), pe ce față va cade banul.

Acest fenomen, care se răsfrînge la nivelul cunoașterii legilor biologice poate fi privit sub două aspecte: unul practic, altul teoretic:

— cunoașterea, în timp, a legilor biologice permite aplicarea medicală imediată: cu cît mai exact este cunoscut organismul uman (adică starea sistemului), cu atît mai exacte vor fi cunoscute legile care guvernează existența lui, cu atît mai corecte pot fi prognosticurile de evoluție a unei boli sau prognosticurile de evoluție a unui ecosistem (sau altui tip de societate, exemplu umană). Pînă atunci, pînă la cunoașterea absolută, rămîne ca obiect matematic cercetarea viului din punct de vedere statistic;

— cum legile biologice nu pot fi cunoscute decît în timp, aceasta face ca însuși fenomenul biologic să fie un fenomen intrinsec legat de timp. De aici *dimensiunea temporală a fenomenului biologic* (Milcu, 1987) și de aici bazele teoretice care pot afirma că, la cele trei laturi clasice ale viului (p. 23), se poate adăuga și a patra (fig. 31.13).

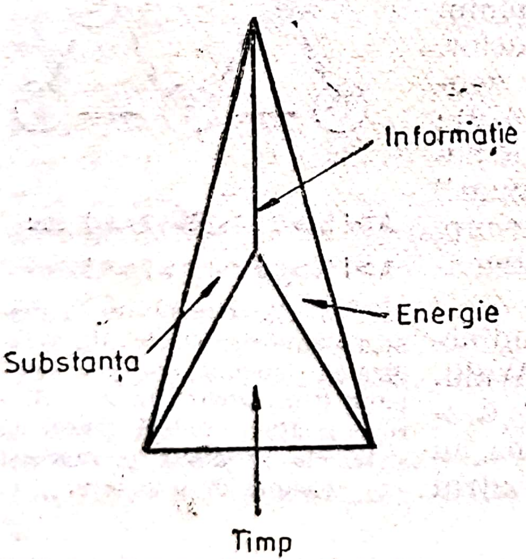


Fig. 31.13. Reprezentare grafică a ariilor ce alcătuiesc piramida fenomenului viu: substanță, energie, informație și timp.

În acest fel, fenomenul biologic este privit sub *formă de piramidă.* Capacitatea de a cuantifica (matematic) ponderea laturilor în exprimarea fenomenelor biologice ar putea fi cheia spre izolarea unor noi **tipuri de patologie:** informațională (Restian, 1981), energetică (Gubin, 1987), biostructurală (Macovschi, 1984) sau temporală (Milcu, 1987). Patologia metabolică pare a aparține domeniilor energetice și biostructural, deși leziuni genetice (informaționale) sînt frecvente în bolile metabolice.

---

* Spre opoziție cu Universul finit al Big-Bang-ului. Teoria Big-Bang-ului (Thuan, 1984) stipulează că Universul cunoscut este finit și s-a format printr-o explozie expansionistă uriașă dintr-o concentrație de particule, materie și elemente primordiale, care ar fi fost conținute într-un volum de sferă cu diametrul de 10 cm; explozie „fixată" în urmă cu 15 miliarde de ani. Acest Univers este în continuă expansiune, cu o viteză, azi, cunoscută. Sistemul nostru Solar a fost generat în urmă cu aprox. 10,5 miliarde ani.

REGLARE, REACTIVITATE, ADAPTARE, INADAPTARE ÎN SISTEMELE METABOLICE ALE VIULUI

Înțelegerea fenomenului „metabolism" presupune cunoașterea unității structurale și funcționale ale viului : celula. Această cunoaștere se referă la : structura, funcția și mediul înconjurător ale celulei, precum și la mecanismele de control (reglare și integrare) prin care perturbările structurale sau/și funcționale (metabolice) se opresc sau conduc la boală și moarte celulară.

Asupra acestor parametri acționează în permanență numeroși și variați factori. Atunci cînd depășesc anumite limite, influența acestor factori se exprimă prin alterări ale structurii sau/și funcției celulare, traduse prin leziuni intrinseci celulare : modificări cantitative (acumulare sau lipsă de anumite molecule) și/sau calitative ale metabolismului celular (modificări ale căilor biochimice. enzimatice).

Leziunile morfologice, ca și modificările funcționale (metabolice) celulare pot fi reversibile sau nu. Reversibilitatea lor este dependentă de : intensitatea modificărilor (aspect calitativ) și de *capacitatea compensatorie* a celulei. Capacitatea compensatorie a celulei este reprezentată de totalitatea fenomenelor ce traduc o anumită reactivitate față de agenți agresivi, în funcție de care celula se adaptează noilor condiții, înlăturînd alterările produse de agenți nocivi. Cînd nu se poate adapta, rezultatul este „îmbolnăvirea" sau moartea celulară. Cu cît o celulă este mai activă metabolic, cu atît este mai vulnerabilă în fața diverselor injurii (principiul lui Tonnutti).

În anumite situații, alterările celulare se pot repercuta asupra mediului extracelular, provocîndu-i modificări apreciabile. Alterările celulare și modificările extracelulare se traduc prin anomalii macroscopice ale organelor sau sistemelor de organe, și se exprimă clinic ca simptome și semne ale bolilor.

Reglare

Este caracteristic pentru orice nivel de organizare a formei vii faptul esențial de a-și menține structura și funcția nemodificate, într-un mediu înconjurător mai puțin stabil (ce tinde spre echilibrul termodinamic) și mai puțin organizat (cu entropie mare). Independent de nivelul taxonomic de organizare (mitocondrie, microsom, celulă, organ, sistem sau organism) structura și funcția se mențin în mod natural, indiferent de acțiunea diverșilor factori exteriori care tind a le modifica. Acest fenomen a sugerat fiziologilor că forma vie se comportă ca și cînd ar „scăpa" de cel de-al doilea principiu al termodinamicii.

Realizarea acestui mod de comportare este rezultatul unui proces evolutiv care permite păstrarea unui raport adecvat între diversele structuri (diferitele niveluri de organizare ale organismului viu, vezi mai sus), care condiționează în final echilibrul dintre organism și mediul înconjurător.

Menținerea „identității" structurale și funcționale a fiecărui element diferențiat din componența unui organism viu, în condițiile unui mediu înconjurător schimbător, în permanenţă sau oricum mai puţin stabil, se realizează prin ceea ce se numeşte *reglare*. În mod general se înţelege prin reglare acel fenomen prin care se menţin integritatea şi „identitatea" sistemului, a selfului.

Fenomenul de reglare se realizează printr-o serie de modalităţi şi mecanisme, care au la bază procese prin care mărimi fizico-chimice sînt continuu măsurate şi comparate cu alte mărimi considerate valori de referinţă (Săhleanu, 1976). Urmarea, tendinţa de egalizare a variabilelor în jurul valorii de referinţă.

Se poate afirma că măsurarea de valori înseamnă preluarea şi prelucrarea de informaţii (Restian, 1977). Cu alte cuvinte fenomenul reglare se prezintă ca o activitate de ordonare a acestor informaţii şi reprezintă astfel o activitate antientropică. Reglarea urmăreşte să imprime fenomenelor un alt sens decît cel spre care se tinde în mod spontan, mai exact, urmăreşte un sens contrar, antientropic (Restian, 1981). (Şi în acest caz fenomenele sînt privite pe baze binare, avînd loc dicotomizarea între entropie şi antientropie.)

Reglarea este un fenomen care se produce numai la nivelul sistemelor organizate pentru aceasta. Dar se poate afirma că sisteme de reglare sînt prezente oriunde (Restian, 1981) există viaţă.

Reglarea este caracteristică sistemelor în care se produce „conexiunea inversă", adică în sisteme cibernetice şi automate (Florea, 1986, Şteflea, 1986), adică şi în sistemul care, prin convenţie, este cunoscut sub numele de organism.

Din punct de vedere al reglării, sistemul organism (ca şi alte multe sisteme care caracterizează viul) are *capacitatea de memorie, adaptare* (vezi mai departe) şi, astfel, are *capacitatea de anticipare*. Aceste posibilităţi funcţionale creează reglării două cadre sau modalităţi de exprimare:

— reglarea prin feed back, adică de la efect la cauză şi

— reglarea prin feed before, de la cauză la efect.

Reglarea de tip feed back este un tip de reglare ce presupune control (Săhleanu, 1976) şi corecţie (Restian, 1977). Prototipul modului de reglare prin retroacţiune (feed back) este controlul funcţiei metabolice generale a organismului; el pare a fi şi cel mai vechi filogenetic.

Reglarea de tip feed before presupune prevenire şi comandă; ea se bazează pe fenomenul de acumulare de informaţii şi de folosire a lor anticipată, adică se bazează pe fenomenul de condiţionare/învăţare *(learning)* (Despopoulos, 1981). Ea nu trebuie înţeleasă ca fenomen de învăţare a unei limbi sau obiect de studiu în şcoală, ci ca fenomen biologic. De exemplu, organismul descarcă calcitonină înainte *(before)* de ingerarea de alimente, pentru a putea face faţă absorbţiei crescute de calciu, care, probabil, va intra în tubul digestiv în timpul nutriţiei. Sistemul de reglare prin feed before este un sistem ce economiseşte mult din forţele organismului. Dar pentru funcţionarea lui sînt necesare numeroase conexiuni prin care să circule numeroase informaţii.

Mecanismul de feed before corespunde principiului „jocului". În această circumstanţă, adică conform teoriei jocului, organismul şi mediul reprezintă doi parteneri care competiţionează pentru ordine: organismul este un sistem care tinde să-şi mărească ordinea, în timp ce mediul tinde să-şi mărească dezordinea. Relaţia ce se stabileşte între sisteme este: $G = (x, y\ f)$, unde G este jocul *(game)* organism-mediu, x, y mulţimea acţiunilor şi reacţiilor organismului și mediului, iar *f* este funcția de utilitate. În cadrul jocului, organismul este partenerul mai inteligent, care alege față de modificările mediului strategia care oferă maximum de cîștig sau de pierderi. Eficiența mecanismului este condiționată de complexitatea informațiilor culese. Dezvoltarea unor astfel de mijloace este calea cea mai eficientă pentru prevenirea erorilor (inclusiv în joc), și de conservare a selfului.

Din alt punct de vedere, reglarea poate fi privită sub alte două modalități : autoreglare sau reglare intrinsecă și heteroreglare sau reglare extrinsecă.

Autoreglarea

Autoreglarea sau reglarea automată, este o operație efectuată asupra unui proces dintr-un sistem (Florea, 1984, vezi și p. 29) în urma unei decizii, fără intervenția din afara sistemului. Autoreglarea (fig. 31.14) permite ca efectul obținut în urma acțiunii unor variabile (cauze) asupra unui efector să aibă două caracteristici :

— efectul se sustrage parțial cauzelor care îl determină,
— efectul influențează într-o oarecare măsură variațiile cauzelor.

Esența în autoreglare este că efectul acționează direct asupra cauzei, fără intermediar. Un exemplu îl reprezintă activitatea unei enzime, care este stimulată de substratul ei, și care, la rîndul ei influențează substratul, degradîndu-l, fără ca între substrat și enzimă să se mai interpună vre-un factor (fig. 31.15).

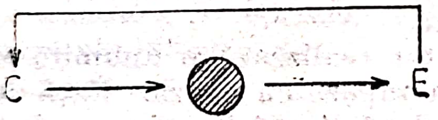


Fig. 31.14. Relație cauză (C) — efect (E) în autoreglare. Cauza stimulează efectorul (▨) care produce un efect ce acționează direct asupra cauzei, fără intermediar.

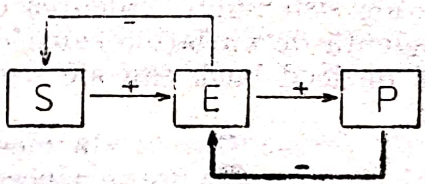
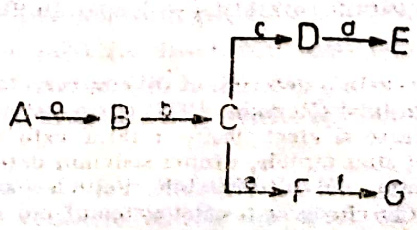


Fig. 31.15. Autoreglare în sistemul substrat-enzimă. S = substrat, E= = enzimă, P = produs, + = stimulare, — = inhibiție.

În sistemele cu autoreglare există o oarecare întîrziere a retroacțiunii de la efect la cauză, fenomen denumit *histeresis*, și o întîrziere a corecției.

Fenomenul histeretic se datorează unei reacții de interconversiune conformațională lentă, indusă de către ligand (substrat) asupra unei enzime reglatoare (Porumb, 1985). În acest sens, autoreglarea a fost amplu studiată la nivel enzimatic (enzimă-substrat). La acest nivel s-au descris mai multe tipuri de autoreglări feed back care sînt generate în sistemul grafic al figurii 31.16 :

Fig. 31.16. Tipuri de autoreglare A, B, C, D, E, F, G = substrat/produs ; a, b, c, d, e, f = enzime.



— *feed back secvențial* în care produsul final inhibă etapa anterioară (E sau G inhibă enzima a sau f — de exemplu nivelul de aminoacizi aromatici crescuți (E) inhibă sinteza lor în *Bacillus subtilis*);

— *feed back concertat*, în care produșii finali formați, numai împreună inhibă începutul căii metabolice: E și G împreună inhibă enzima a (exemplu inhibarea aspartokinazei în *Bacillus polymixa* de către Thr și Lys);

— *feed back cumulativ*, în care produsul final al oricărei din cele două linii inhibă începutul căii, E sau G blochează a;

— *feed back sinergic* în care valoarea blocării presupusă în feed back-ul concertat este mai mare.

Aceste fenomene explică de ce în sistemele de autoreglare cu efectori ce lucrează „în constanță", valoarea efectului e menținută „în jurul unei valori ideale", dar trecînd prin valori oscilante.

Trebuie subliniat că producerea unui anumit efect prin acțiunea unor cauze necesită intervale *definite* de variație a valorilor cauzelor.

Reglarea prin reglatori (heteroreglare, reglare extrinsecă)

Reglarea prin reglatori caracterizează un sistem în care pe bucla de retroacțiune intervine un element exterior sistemului (fig. 31.17), care are rolul de a măsura valoarea efectului. Acest element a primit numele de *reglator*. Rolul său este acela de a comanda, în raport de cauzele modificante ale sistemului. Valoarea efectului devine aparent* puțin sau deloc dependentă de variațiile cauzelor dar este sensibilă la alterările mecanismului de feed back sau ale reglatorului.

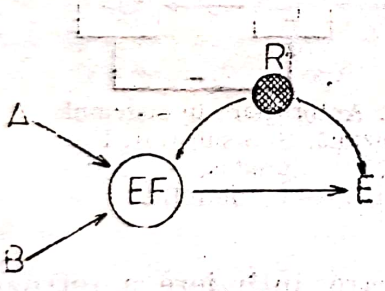


Fig. 31.17. Reglarea prin reglatori, heteroreglare; A, B = cauze; EF = efector, E = efect, R = reglator.

Un efector realizează o anumită valoare a efectului în raport cu cauza. Față de acest aspect există două *tipuri de acțiune a efectorilor*:

— „în constanță": o anumită valoare a efectului, odată atinsă, este menținută ca atare.

— „în tendință": valoarea efectului generat de o anumită cauză tinde spre o maximă, pe care nu o atinge însă niciodată.

Pentru o anumită cauză, efectul poate fi pozitiv (+) sau negativ (—), în raport cu calitatea efectorului. Față de aceste aspecte *cauzele pot fi*:

— pozitive: variația cauzei determină variație în același sens a efectului;

— negative: variația cauzei determină variația în sens contrar a efectului.

Într-un sistem de autoreglare (fig. 31.15), sensului de acțiune: cauză → efect pozitiv (+) sau negativ (—) îi coexistă un sens de acțiune efect → cauză, realizînd retroacţiunea sau feed back-ul. Pentru efectorii care lucrează „în constanţă", retroacţiunea, în care efectul realizează variaţia negativă a cauzei, determină reglare, menţinînd stabilitatea sistemului. Invers, retroacţiunea de la efect la cauză de semn (+) creează dereglare, perturbînd stabilitatea sistemului.

---

* Aceasta a determinat diverși cercetători să afirme că omul este un sistem probabilist și nu determinist (Restian, 1977) (Prin sistem determinist se înțelege acel sistem în care între cauză / intrare și efect / ieșire relația este univocă: aceeași cauză determină același efect. Dacă astfel stau faptele, atunci sistemul determinist caracterizează acele forme de reglare care sînt automate, sau autoreglabile. Faptele par a fi contrare cu ipoteza pentru sistemul probabilist om. Concluzia ar fi că și sistemul om este un sistem determinist (vezi și p. 30).

Pentru efectorii care lucrează în „tendinţă" reglarea e asigurată cînd retroacţiunea efectului asupra cauzei are semn (+). Cînd aceasta are semn (—) se produce dereglarea.

Reglarea este caracteristică sistemelor cibernetice. Sistemele cibernetice biologice constituie şi ele „obiecte cu program", fiind compuse din (fig. 31.18): subsisteme de intrare, control şi ieşire.

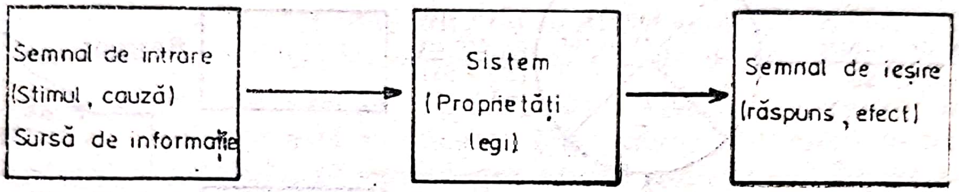


Fig. 31.18. Structura unui sistem cu capacitate de reglare (cibernetic).

Subsistemele de intrare presupun existenţa a trei elemente funcţionale cheie: informaţia, mesajul şi detectorul (receptorul informaţiei):

— *informaţia* este reprezentată de o succesiune continuă sau discontinuă de evenimente măsurabile cu o anumită repartiţie în timp (vezi şi p. 30);

— *mesajul* este reprezentat de un semnal sau succesiune de semnale purtătoare ale informaţiei;

— *detectorul* este un aparat de decodificare a informaţiei, fiind în acelaşi timp şi traductor şi transformator al informaţiei-energie (inforenergie) în alt tip de informaţie-energie, ce poate fi prelucrată de sistem; noţiunea de detector face ca, prin procesul de reglare, o mărime (fizicochimică) să fie continuu măsurată.

Subsistemele de procesare a informaţiei şi de control cuprind şi stochează în ele proprietăţile şi legile existenţei sistemului. Aceste subsisteme deţin rolul indicator privind modul de folosire (legile) a disponibilului de substanţă (elementul morfologic) şi de energie din sistem. La nivelul centrului de procesare se elaborează comenzile, spre a fi executate. Centrul trebuie să deţină:

— mijloace pentru păstrarea constantă a unor parametri (menţinerea identităţii) dînd comenzi de stabilizare, pe baza cărora să se corecteze abaterile (back) sau să se orienteze variabilele (before);

— mijloace pentru a asigura variaţia unor parametri în funcţie de timp (factorul nonechilibru Lupasco, p. 20) şi de urmările lor.

Alegerea comenzii constituie un proces complex, care corespunde relaţiei $z = (x, y, u, A, B)$ în care z constituie normele de viabiliate a sistemului, x—semnalele de intrare, y — semnalele de ieşire, u — stările intrinseci ale sistemului; A constituie relaţia x/y iar B relaţia u/y (Zadeh, 1973).

Subsistemele de ieşire sau efectoare sînt subordonate comenzilor primite de la centru. Acest subsistem trebuie să fie capabil să suporte modificarea stării în sensul dorit de procesul de reglare, altfel se produce dereglare.

Sistemele de comandă din organismul uman au fost descrise în cadrul sistemului nervos, sistemului endocrin şi în cadrul sistemului imun. Sistemul nervos foloseşte pentru integrare sisteme de cuante de energie în timp ce sistemele endocrin şi imun folosesc molecule biostructurate (Pereţianu, 1987).

În cadrul sistemului de reglare (intrare, centru, ieşire), reglarea poate fi descrisă după mai multe modalităţi, în funcţie de parametrul atribuit variabilei.

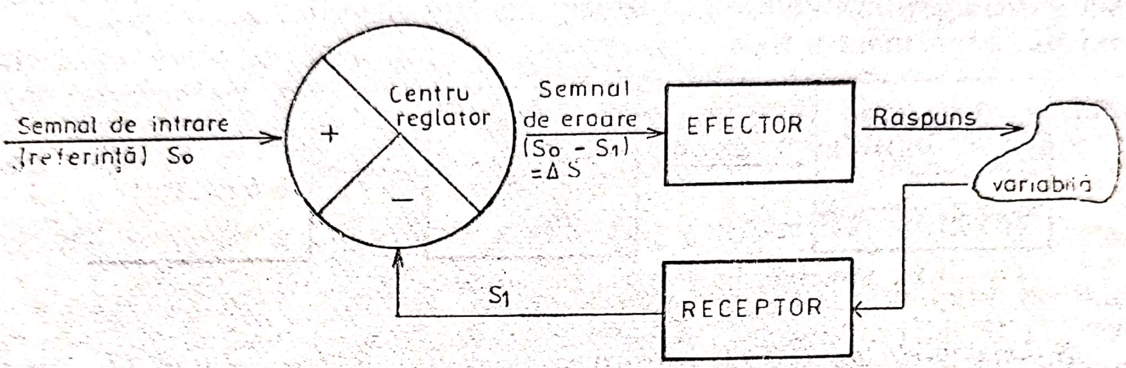


Fig. 31.19. Reglarea proporţională (vezi text).

1. Reglarea proporţională. Reglarea este efectuată în raport cu cu variaţia de *mărime* a variabilei (fig. 31.19). În acest sistem variaţia de mărime a variabilei este ΔS ($S_0 - S_1$); răspunsul este proporţional cu ΔS, avînd o *constantă* de proporţionalitate. Centrul reglator acţionează ca *amplificator deferenţial*, comparînd valoarea variabilei măsurată de receptor (S_1) cu valoarea de referinţă (S_0). În funcţie de eroarea $\Delta S(S_0 - S_1)$, reglatorul comandă răspunsul efectorului pentru corectarea variabilei.

În biologie, funcţionarea unui sistem de reglare proporţională menţine o variabilă la o valoare „aproape de cea de referinţă”, valorile biologice normale variind între două limite admise ca „normale”. Statistic ele sînt admise între $\pm$ 2SD; faţă de medie de două ori în plus sau minus deviaţia standard.

2. Reglarea prin derivaţie. Este efectuată în raport cu *viteza* de variaţie a variabilei, adică atunci cînd variabila (semnal de intrare) îşi schimbă *rapid* mărimea.

Frecvenţa descărcării stimulilor dintr-un receptor este dependentă de *momentul schimbării intensităţii stimului*, nu de mărimea lui. Dacă schimbarea se face rapid, aproape de momentul schimbării, descărcarea potenţialelor de acţiune dintr-un receptor creşte *proporţional cu viteza* de schimbare a intensităţii stimulului, dar pe o *durată scurtă*. Un asemenea exemplu este întîlnit în biologie la receptorii termici (cald/rece). Pe măsură ce momentul schimbării stimului se îndepărtează, acelaşi stimul devenit stabil (intensitate constantă) determină descărcări de potenţial cu frecvenţă din ce în ce mai mică. Fenomenul astfel realizat este *adaptarea senzorială.*

3. Reglarea integrată (controlul integral). În acest tip de reglare răspunsul efectorului este dependent de:

— valoarea de eroare ($S_0 - S_1$) ca în reglarea proporțională;

— viteza semnalului de eroare, ca în reglarea prin derivație;

— durata pe timpul căreia se manifestă semnalul de eroare; în acest mod se realizează un „semnal de control adițional", care tinde a elimina o eroare reziduală constantă a reglării.

Reglatorii ajung să aibă o *eroare constantă* cînd o perturbare tinde să le modifice valoarea de referință S_0. Acest fapt se traduce prin *dereglarea centrului*. Dereglarea este deci o anomalie a reglării efectuată printr-un semnal de referință modificat față de cel normal (de exemplu creșterea constantă a temperaturii corporale după encefalitele în care se dereglează centrul de termoreglare; apare reglarea acestuia pentru alt nivel de temperatură decît cel obișnuit, normal. În biologie, reglarea integrată este mai slabă decît cea proporțională și cea derivată.

4. Reglarea automatică (fig. 31.20). Aceasta operează în sisteme biologice cu caracteristici nelineare. Un exemplu îl oferă automatismul miocardului, care lucrează după legea „totul sau nimic". În aceste sisteme efectul reglării se va modifica în funcție de semnalul de intrare sau de referință S_0.

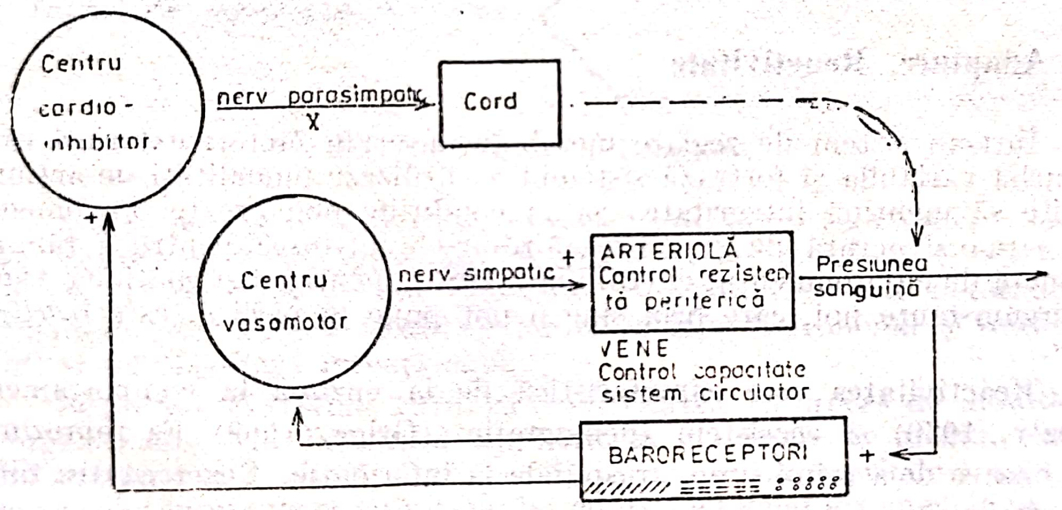


Fig. 31.20. Reglarea automatică (Exemplu). Baroreceptorii reprezintă o populație de celule cu excitabilitate diferită (în funcție de valoarea presiunii arteriale, de timp, fiind receptori pentru presiune sistolică și receptori pentru adaptare rapidă). Excitabilitatea diferită a baroreceptorilor genrează un răspuns parțial și gradat.

*

Este evident, din analiza caracteristicilor fundamentale ale viului, că una dintre acestea este autoreglarea. Faptul că au fost descrise sisteme de reglare intrinsecă și extrinsecă (autoreglare, respectiv heteroreglare) poate apărea artificial pentru organism. De aceea trebuie precizat că termenii respectivi se referă la sisteme luate în studiu, adică la sisteme ce se găsesc pe un anumit stadiu de organizare în raport cu organismul (sisteme de integrare, subcelulare, celulare, aparat etc.) sau cu un alt nivel taxonomic, adică în raport cu specia, societatea umană, ecosistem, Terra, sistem solar etc. (Fregly, 1970).

De exemplu în sistemul enzimei hexokinază reglarea intrinsecă (autoreglare) se realizează prin cantitatea de glucozo-6-fosfat iar cea extrinsecă prin raportul insulină-glucagon. În sistemul celulelor secretoare de pepsină reglarea intrinsecă se produce în funcție de cantitatea de pepsină eliminată în sucul gastric iar reglarea extrinsecă se produce prin intervenția factorilor ce controlează secreția gastrică (nervoși, umorali, exemplu gastrina).

Se poate afirma că orice nivel de organizare a viului poartă în el ambele tipuri de reglări. Dacă, însă, organismul este privit ca întreg, atunci singura reglare valabilă pentru el, de la nivelul lui, este autoreglarea; poate exista și heteroreglare a individului prin componenta ecologică. De aici concluzia că heteroreglarea presupune noi organizări, trepte superioare de structuralizare, deci, presupune sisteme complexe de „luptă” contra entropiei.

Se poate afirma că heteroreglarea introduce în sistem ierarhizarea (Neacșu, 1986). Interrelațiile pe verticalitate se vor stabili între sisteme de comandă și cele ce vor fi integrate iar relațiile pe orizontală se stabilesc între aceleași grade ierarhice: de exemplu, sistemul endocrin, imun și nervos sînt cele ce controlează informația în organism (Perețianu, 1987), în timp ce sistemele respirator, circulator, excretor, digestiv etc. vor fi integrate acestora (Neacșu, 1986).

Adaptare. Reactivitate

Într-un sistem de reglare metabolic intervin factori exteriori care perturbă variabila și forțează sistemul să utilizeze modalități de acțiune menite să mențină integritatea sa în condițiile nou create. Fenomenul prin care o structură vie își utilizează resursele intrinseci pentru a rămîne distinctă de environmentul ei (Billings, 1985), pentru a-și continua viața în circumstanțe noi, care prin sine o pot pune în pericol, este *reactivitatea.*

Reactivitatea este caracteristică de la enzimă la comportament (Fregly, 1970) și ecosistem (demografie) (Grigg, 1969). Ea reprezintă capacitatea de a primi și de a răspunde la informație. Reactivitatea fiind caracteristică oricărei structuri vii, într-un organism se pot recunoaște o infinitate de *reactivități parțiale* (locale) precum și *reactivitatea generală a organismului ca un tot.*

Din punct de vedere biologic, reactivitatea generală a organismului nu reprezintă suma algebrică a reactivităților parțiale; aceste două modalități de reacție se pot desfășura atît interdependent cît și complet disociat (independent).

Cuantificarea reactivității, ca răspuns dinamic, înscrierea ei (a fenomenelor legate de ea) sub forma unor grafice, arată că răspunsul biologic (la orice nivel de organizare), și numai el, se modelează matematic după un singur model *(pattern)*: modelul primordial al lui Grigg (1969) (fig. 31.21).

Reactivitatea nu exprimă calitatea reacției față de agenții din mediu. Cu alte cuvinte, structura vie reactivă poate acționa în consens (acțiune normală), cu efect favorabil asupra totului (organismului) sau în lipsă de consens (acțiune anormală), cu efect nefavorabil asupra totului (organismului). Astfel reactivitatea poate fi împărțită în două (fig. 31.22):

- — *adaptare, sau reactivitate adecvată* și
- — *inadaptare, sau reactivitate inadecvată* (nonadecvată).

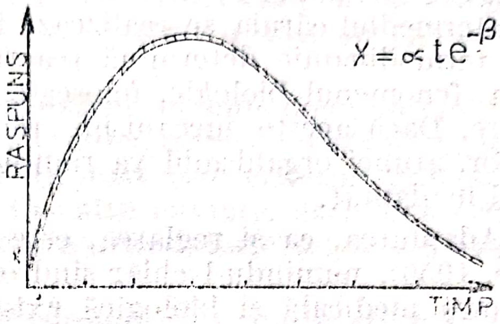


Fig. 31.21. Modelul primordial. El constă într-o curbă cu două pante: ascendentă (rapidă) și descendentă (lentă), separate de un vîrf (climax). α = răspunsul la stimul, t = timpul, e = numărul e (2,73), α = și β = funcții ale curbei.

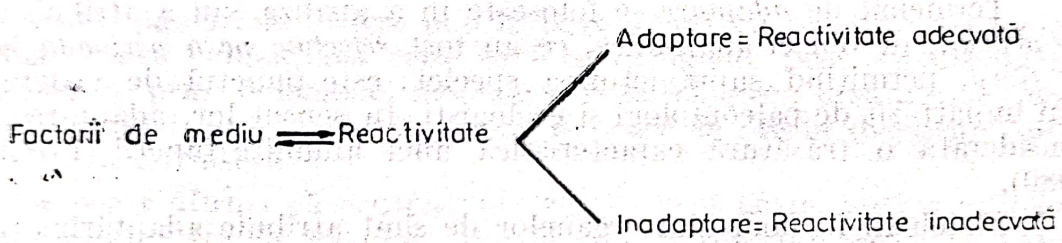

Adaptare = Reactivitate adecvată
Factorii de mediu
Reactivitate
Inadaptare = Reactivitate inadecvată

Fig. 31.22. Tipuri de reactivitate.

Aceste fenomene se exclud reciproc; adaptarea este astfel o tautologie, pentru că, în evoluție, inadaptarea (inclusiv metabolică) este letală (Tintant, 1979). Această idee sugerează că adaptarea este determinism și finalitate, dar ea este finalitate numai în fapt (teleonomie și teleomorfism) și nu finalitate intențională.

Se afirmă (Costidine, 1976) că reactivitatea, ca proces de modificare a organismelor vii, în sensul ajustării la condițiile de mediu, este în fond adaptare la mediu *. Dar această afirmație nu cuprinde totalitatea fenomenelor legate de reactivitate. Ea cuprinde numai fenomenele pe care unii autori (Costidine, 1976, Billings, 1985) le consideră favorabile. De aceea, pentru o înțelegere mai exactă este necesară adoptarea unor criterii de diferențiere clare, fără echivoc în exprimare, care, chiar dacă convenționale (ca de altfel orice definiție) (Keosian, 1974), să caracterizeze cel mai aproape de adevărul statistic (vezi și pag. 30) fenomenele și procesele legate de reactivitate și adaptare.

---

* Se afirmă că adaptarea la mediu este mecanismul evoluției biologice (Li, 1970) în cadrul selecției naturale. Dar, dacă este așa atunci de ce viul nu s-a oprit, în evoluție, la sisteme extrem de adaptate la mediu, ca amoeba sau chiar veverița? În acest sens, adaptarea reprezintă doar simple ameliorări ale unor erori (mutații genetice) și este mecanismul prin care se asigură variabilitatea în cadrul speciei.

Speciația și evoluția biologicului este asigurată de procesul de simbioză (Costagliola, 1984).

Prin însăşi natura fenomenului viu, organismul (indiferent de nivelul taxonomic de organizare) tinde să se menţină într-o zonă constantă, departe de echilibrul termodinamic (Eşanu, 1985), adică încearcă să rămînă distinct de mediul în care entropia creşte (Billings, 1985). Mecanismul prin intermediul căruia se realizează fenomenul de a sta departe de echilibrul termodinamic determină reactivitatea (ca fenomen pur biologic). Acesta, fenomenul biologic, foloseşte mecanismele intrinseci disponibile, celulare. Dacă aceste mecanisme reuşesc să menţină echilibrul dinamic anterior, atunci organismul va rămîne adaptat. Dacă nu va reuşi, el va deveni inadaptat.

Adaptarea, ca şi reglarea, este un fenomen biologic complex, unii (Selye, 1950), numindu-l chiar sindrom (sindromul general de adaptare). În lumea medicală şi biologică **există mai multe sensuri de a înţelege fenomenul de adaptare** (Prosser, 1970). Pentru fiziopatologia metabolică (şi în general pentru fiziopatologie) sînt extrem de importante dimensiunile acestei noţiuni, precum şi limitele ei. Pentru că, prin trasarea de limite în definire, tot ceea ce nu este adaptare este inadaptare, deci va aparţine unor anumite categorii de patologie.

Termenul de *adaptare* se foloseşte în a analiza sau a atribui acele *proprietăţi*, de obicei anatomice, ce au fost *selectate pe o perioadă lungă de timp*, permiţînd supravieţuirea speciei ; este punctul de vedere cel mai împărtăşit de paleontologi şi ecologişti. În sensul lor, adaptarea este considerată o trăsătură caracteristică unei anumite funcţii (Fristrom, 1980).

Fiziologii în domeniul organelor de simţ atribuie adaptării *capacitatea analizatorului*, a sistemului investigat (de referinţă), *de scădere rapidă* a intensităţii răspunsului la un excitator constant (creşterea pragului de excitabilitate), ca de exemplu în „adaptarea" senzorială.

Alţii se referă la adaptarea ca la *orice reacţie homeostatică*. În acest sens, se afirmă (Costidine, 1976) că adaptarea constă într-un sistem de control închis (*closed loop*), în care performanţa (de a se ajusta la condiţiile de mediu) este monitorizată în relaţie cu ceea ce se numeste „index al performanţei". Sub această formă, adaptarea ar reprezenta reglare (vezi anterior).

Între reglare şi adaptare există însă diferenţe (nu numai pe plan lingvistic, ci şi pe plan operaţional). Deşi amîndouă fenomenele concură la o bună funcţionare a organismului se poate considera că un organism se adaptează prin mecanismele sale de reglare. Cu alte cuvinte, reglarea este subordonată adaptării. În sensul suprapunerii reglării cu adaptarea pledează şi ideile care atribuie adaptării o reglare în circumstanţe neobişnuite, cu un consum energetic „de lux".

În realitate adaptarea şi reglarea nu stau pe acelaşi plan : reglarea este subordonată adaptării. Se poate afirma că, în timp ce reglarea se referă la fenomenele intrinseci sistemului, adaptarea se referă la raporturile dintre sisteme şi factorii de mediu. Deci adaptarea nu poate fi desprinsă de factorii de mediu externi (Strhler, 1970), în timp ce reglarea nu se poate desprinde de factorii interni, intrinseci.

În sens psihofiziologic, adaptarea poate fi înţeleasă *comportamental*. Fenomenul presupune reacţii fiziologice nu pentru a „lupta" contra/cu un factor din mediul perturbator, ci pentru a-l evita (Restian, 1981). În acest caz, sistemul care este direct implicat în adaptare este sistemul stării de conştienţă.

Prin adaptare se poate înţelege şi *orice proprietate a unui organism ce permite activitatea fiziologică şi supravieţuirea* într-un environment specific (Prosser, 1970).

Acest punct de vedere, mai cuprinzător, include două noţiuni : activitatea metabolicăfiziologică şi supravieţuirea. Înţelegînd adaptarea în relaţie cu factorii mediu (Strehler, 1970), care este criteriul prin care un mediu poate fi considerat optim ? Cu alte cuvinte, care sînt criteriile prin care adaptarea trebuie considerată reactivitate adecvată evoluţiei organismului.

Raportat la scară umană, s-au propus mai multe criterii ; supravieţuirea, speranţa de viaţă, plăcerea de a trăi (*enjoinment*), densitatea populaţională mare, starea de sănătate şi evoluţia rapidă a speciei (Strehler, 1970, Dajos, 1975). Legat de aceste criterii se poate afirma că adaptarea reprezintă totalitatea reacţiilor fiziologice şi de comportament (vezi mai sus, plăcerea) ale fenotipului (Săhleanu, 1976).

Aceste puncte de vedere pun la baza adaptării reacţiile fiziologice, sau mai exact evidenţiază ceea ce este fiziologic. Însă organismul nu reacţionează prin fenomene fiziologice şi patologice : organismul reacţionează numai prin acele mijloace pe care le are la dispoziţie, prin structura sa intrinsecă.

Se poate afirma că organismul are, pe de o parte, puţine mijloace de reactivitate* (ca de exemplu, mişcarea şi diviziunea) (Shubick, 1980), dar, pe de altă parte, se poate afirma şi că organismul reacţionează prin totalitatea mijloacelor pe care descoperirile ştiinţifice umane i le atribuie ; adică prin : sistemele de control nervos, endocrin, imun, prin accentuarea unor căi metabolice secundare**, prin modificarea construcţiei proteinelor enzimatice şi plastice, prin modificări trofice, ale izoenzimelor, lipidelor (în special cele de membrană) etc. (Hale, 1970, Prosser, 1970).

Din cele de mai sus ar rezulta că sensul atribuit adaptării se referă la mecanismele fiziologice, prin care ea se realizează. Cu alte cuvinte, adaptării i s-a conferit numai un sens fiziologic : adaptarea ar fi acea reactivitate la factori fiziologici. De exemplu :

— adaptarea unui marinar (0 m) la înălţimile Anzilor Cordilieri (aprox. 5000 m) prin creşterea numărului de eritrocite ;

— adaptarea unui centrafican la polul Sud, prin creşterea producerii de căldură, prin creşterea funcţiei tiroidiene ;

— adaptarea unui european la tropice, prin creşterea eliminării de căldură şi creşterea convecţiei.

Adaptarea de acest fel se realizează prin intervenţia mecanismelor normale, metabolice, disponibile ale celulei, sistemului sau organismului, luat în consideraţie, mecanisme denumite, convenţional, *factori de rezervă*. Dar factorii menţionaţi variază cantitativ iar de la un anumit nivel (scăderea pO_2 sau creşterea ei la 100%, scăderea T la 0°C, sau creşterea peste 50° C) ei nu mai sînt factori fiziologici (nu mai sînt, pentru că, convenţional, prin cercetări statistice, nu mai pot fi consideraţi astfel) ci trebuie consideraţi ca factori patologici.

---

* Organismul nu este poliglot.

** De exemplu, deşi există numeroase toxice cancerogenetice pentru ficat (hepatocitofile), apariţia cancerului (în diferite forme biologico-clinice) este caracterizată printr-un element comun primordial (pe care cercetarea îl atribuie ca primordial) : blocarea trecerii de la glucozo-6-fosfat la glucoză şi acumulare de glicogen (Farber, 1970).

Totuşi, şi în condiţii de existenţă a unor factori patologici (cu caracter de noxă) sistemele de referinţă (investigate) se adaptează, ca şi întreg organismul, astfel că adaptarea nu este limitată numai la factorii fiziologici : există adaptare şi în condiţii patologice.

În acest sens larg, adaptarea trebuie privită ca ajustarea organismului (şi prin extensie a oricărui sistem biologic — inferior sau superior —, vezi şi tabelul 31.V) la toate condiţiile care asigură (pentru o perioadă de timp — neprecizată) perenitatea acelui organism (La grande encyclopedie, 1971) ; această poziţie face ca adaptarea să fie un truism al fenomenului viu. Iar cum sistemele vii sînt sisteme deschise, în permanent schimb cu un mediu ce creează noi condiţii, rezultă că şi adaptarea trebuie privită în acest cadru : ca fenomen de permanentă schimbare „avantajoasă" în „întîmpinarea" *oricărei* noi condiţii (Stedman's, 1982).

Clinicianul se întîlneşte frecvent cu situaţii (diagnostice) în care pacientul (bolnavul) este adaptat dar care are totuşi o boală. De exemplu : hipertrofia miocardului din stenoza aortică duce la adaptarea debitului cardiac necesităţilor metabolice generale ale ţesuturilor ; intrarea în funcţie a tuturor nefronilor unui rinichi, cînd cel contralateral nu mai există funcţional sau anatomic poate adapta organismul la constantele hidro-electrolitice cunoscute, deşi organismul este bolnav (stenoză aortică, nefrectomie etc).

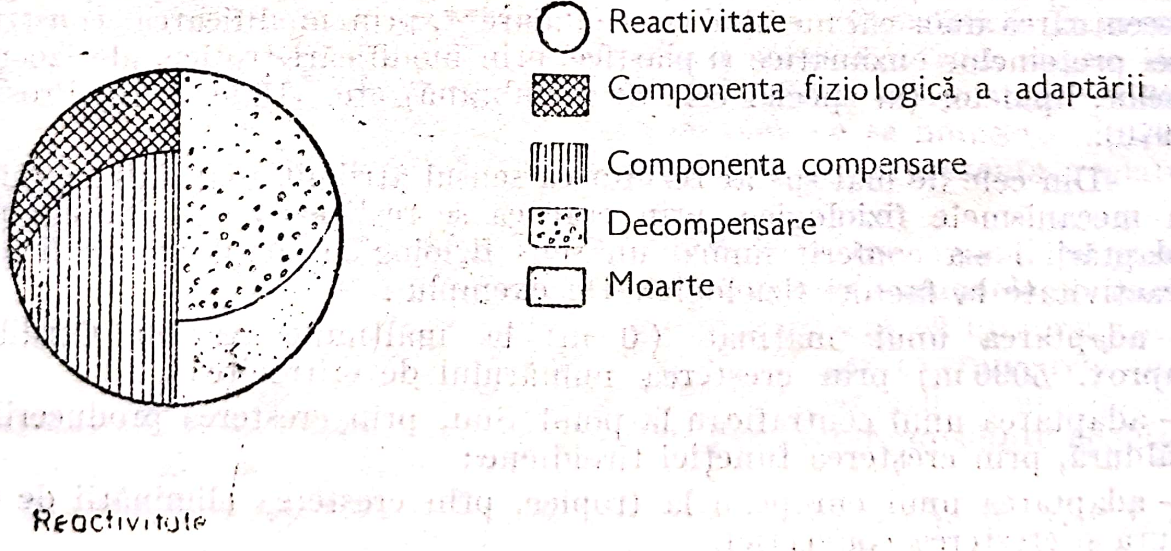


Fig. 31.23. Unitatea adaptare fiziologică, compensare, decompensare, moarte în cadrul reactivităţii viului.

Aceste situaţii, în care există adaptare la mediu (după criteriile propuse sau numai pentru o parte din ele) este un alt tip de adaptare. Clinica foloseşte pentru astfel de situaţii termenul *compensare*. Acest termen trebuie să aibă un conţinut mai exact şi diferenţiat de adaptarea, numită, fiziologică (fig. 31.23).

Prin compensare, din punct de vedere semantic, se înţelege un proces de completare a unor valori ce lipsesc unui întreg prin echivalente (Mic dicţionar enciclopedic, 1986). Există compensare materială, spirituală juridică. Biologic, prin compensare s-ar înţelege un proces sau mecanism de contrabalansare a unei deficienţe (Săhleanu, 1976) sau de menţinere a funcţiilor vitale (din nou criteriul viaţă!) ale organismului în caz de leziune sau tulburare funcţională gravă (de ce gravă?) a unor organe sau sisteme (*Mic dicţionar enciclopedic* 1986).

Este evident că prin compensare se creează acelaşi cadru care se creează prin orice fel de adaptare, adică acel cadru care permite supravieţuirea. Mecanismele care creează aceste două cadre sînt identice: fie că se numesc mecanisme de rezervă sau mecanisme compensatorii, ele sînt mecanismele intrinseci ale structurii vii. Diferenţa dintre ele, trebuie punctată sau clar definită. De exemplu, la un efort „fiziologic'' (stabilit statistic a fi astfel) se produce tahicardie, ca mecanism de rezervă în cadrul laturii fiziologice a adaptării. Tahicardia, însă, va fi numită mecanism compensator în cadrul laturii „compensatoare'' a adaptării, ca în condiţia existenţei unei boli valvulare cardiace. În acest exemplu este analizat fenomenul tahicardie, calitativ identic pentru condiţia patologică şi pentru cea fiziologică. Delimitarea ei în cadrul a ceea ce este mecanism de rezervă sau mecanism compensator este dată de observaţia medicală (anterioară) care arată că, în cazul al doilea, preexistă o condiţie patologică.

În concluzie, compensarea ţine de observaţia din afara sistemului, adică de observaţia fiziologului şi medicului. Numai cînd unele organe *arată* o anomalie sau tulburare funcţională * a cărei funcţie este preluată de alte sisteme, se poate vorbi de compensare (Larousse Universel, 1982); iar „a arăta'' presupune şi un „privitor'' (medicul sau fiziologul).

Atunci cînd observatorul *atribuie* sistemului investigat (de exemplu, sistemul presiune parţială oxigen — număr de eritrocite) modificări, printr-un factor care statistic este considerat fiziologic, sistemul se adaptează prin mijloace de rezervă (creşterea numărului de eritrocite la altitudine). Dacă modificarea (adică creşterea numărului de eritrocite) este consecinţa unui fenomen patologic (scăderea pO_2 în bronhopatia cronică) statistic, atunci mecanismul este considerat compensator.

Între adaptarea fiziologică şi compensare nu există diferenţe de mecanisme (încă un exemplu: hipertrofia miocardică apare la fel la hipertensivi ca şi la maratonişti) ci numai diferenţe rezultate din observaţia clinică: dacă în sistemul analizat preexistă o leziune, observabilă la examenul clinic sau de laborator, atunci fenomenul care face parte din adaptare se va numi compensare sau fenomen compensator.

Ca un corolar: adaptarea are două faţete, reprezentate de factorii generatori ai acesteia: fiziologic şi patologic (înţeleşi statistic). Deci, din punct de vedere fiziopatologic şi clinic, compensarea trebuie înţeleasă ca adaptare în faţa unor factori de mediu consideraţi (prin definiţie) patologici.

Pentru claritate şi delimitare neechivocă se poate considera că orice mecanism adaptativ ce se produce prin/după intervenţia unor factori fiziologici să poarte numele de *mecanism de rezervă* iar orice mecanism (chiar identic) ce produce adaptare în cazul intervenţiei unor factori patologici, să poarte numele de *mecanism compensator* (fig. 31.24). De altfel unii autori folosesc termeni precum „mecanisme compensativ-adaptative'' (Saragea, 1985 b).

---

* Şi implicit şi morfologică (vezi pag. 47).

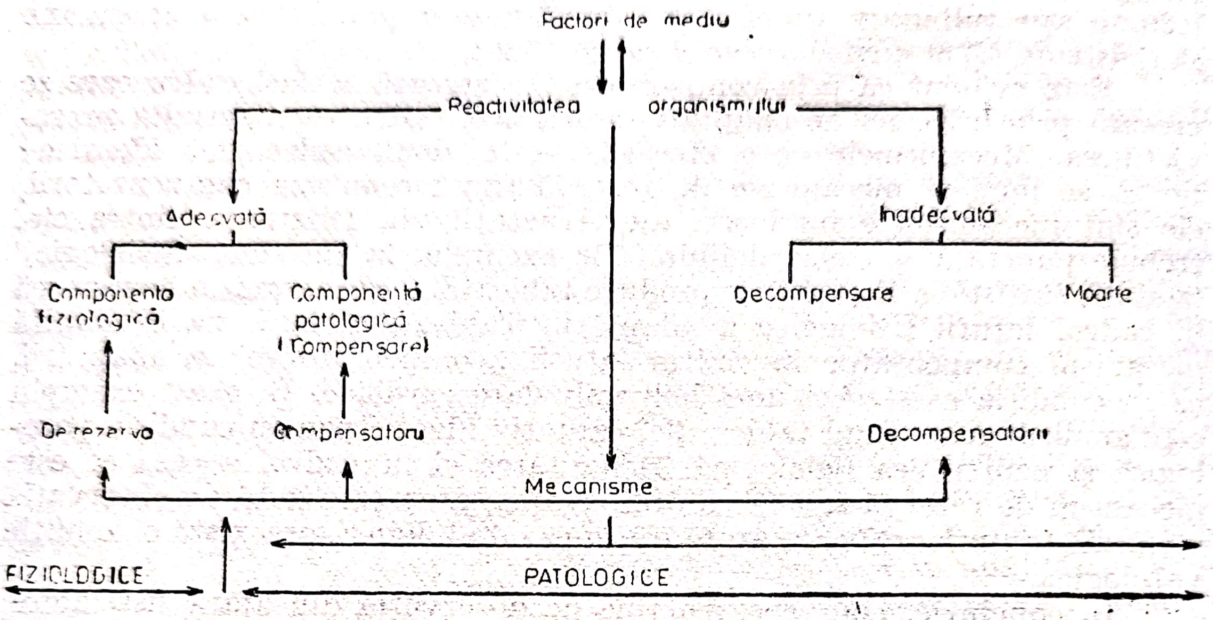

Factori de mediu
Reactivitatea organismului
Adecvată
Inadecvată
Componentă fiziologică
Componentă patologică (Compensare)
Decompensare
Moarte
De rezervă
Compensatorii
Decompensatorii
Mecanisme
FIZIOLOGICE
PATOLOGICE

Fig. 31.24. Mecanisme de rezervă, compensatorii și decompensatorii în cadrul adaptării, compensării, decompensării.

Compensarea este o stare ce trebuie considerată (prin criterii clare, dar care sînt totuşi statistice) pe deplin stabilă pentru unitatea de timp de observaţie. Compensarea reprezintă deci o stare apărută printr-un nou echilibru morfofuncţional al structurilor investigate (al sistemului observat), stare apărută prin aceleași mecanisme ca în cazul adaptării.

Sensul atribuit compensării — de activitate armonioasă a diverselor structuri morfofuncţionale dintr-un sistem (de la subcelulare la supraindividuale), prin care structura își asigură calitățile caracteristice metabolice (ale viului) — atribuit în același timp și adaptării creează confuzii. De aceea, este necesară delimitarea și precizarea deja expusă : nu există boli de adaptare ; în cadrul reactivității tot ceea ce nu poate determina adaptare, determină, apriori, inadaptare.

Este un punct de vedere diferit de cel care pune semnul egalului între boala de adaptare și stres (Despopoulos, 1981) ; stresul ar apare atunci cînd activitatea *fiziologică* a organismului crește mai repede decît răspunsul adaptativ.

Adaptarea, atît la factorii fiziologici, cît și la cei patologici (compensarea), se face prin mecanisme care cer un consum crescut de energie (fig. 31.25), direct proporţional cu intensitatea noului agent apărut în mediu. Consumul de energie ca atare este relativ : el reprezintă raportul între intensitatea factorului de mediu și efortul necesar menţinerii homeostaziei totale a organismului. Pentru evaluarea acestui raport a fost propus termenul „index stres/efort" (Fregly, 1970). De posibilitatea măsurării unui astfel de index depinde și stabilirea unor criterii (încă incerte) prin care să se diferențieze formele de adaptare de cele de inadaptare.

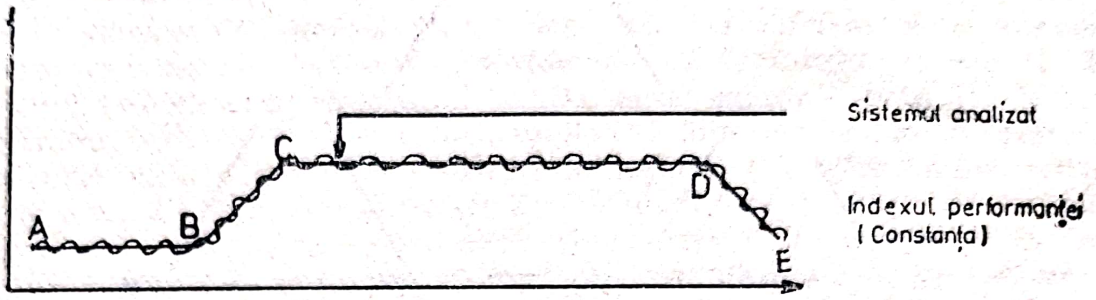


Fig. 31.25. Modificări ale indexului stres/efort (ale variabilei analizate în raport cu consumul energetic) în adaptarea prin componente fiziologică, compensare și decompensare. A → B = adaptare în sens fiziologic (sensul îngust al folosirii cuvîntului); A → D = adaptarea în sensul larg, de reactivitate echilibrată, adecvată; B → C adaptare rapidă a variabilei la modificări de mediu, C → D = dacă indexul stres/efort se poate dovedi modificat în sensul creșterii efortului pentru menținerea constantă a variabilei atunci fenomenul poate fi încadrat în cadrul compensării. D → E = decompensare, dacă indicele stres/efort nu se modifică dar variabila este reglată la alt nivel, atunci fenomenul poate fi încadrat în adaptarea prin mijloace fiziologice.

Raportul index stres/efort pare a fi mai crescut în adaptarea fiziologică decît în compensare. Cu alte cuvinte, efortul pentru a menține compensarea, adică pentru a menține organismul adaptat condițiilor de mediu în care un factor luat în studiu este patologic, este mai ridicat decît într-o formă de adaptare la un factor fiziologic (fig. 31.25).

În condiții de compensare, organismul în totalitatea lui se comportă normal dar cu un consum energetic crescut, chiar raportat la adaptarea la factorii fiziologici. Astfel este mascată leziunea existentă (evidențiabilă totuși de către un observator — medic). Consumul energetic mărit, fără scăderea randamentului (aparent) este sugerat de exemplu de fluctuațiile crescute în tendința de a compensa prin voință oboseala „fiziologică" (Saragea, 1987 a).

Considerarea stării de adaptare în raport cu indexul stres/efort trebuie efectuată și prin prisma factorului timp (cronobiologic) (Milcu, 1987). De exemplu chiar dacă per ansamblu fluctuațiile glicemiei par a fi normale în diabetul zaharat sau la șoarecii diabetizați prin aloxan, consumul energetic pentru menținerea curbei în jurul unei valori standard se face cu mai mult consum energetic, trădat în aceste situații prin modificarea marcată a ritmului circadian (a legării insulinei de eritrocite) (Gubin, 1987).

Indexul stres/efort sugerează că trecerea de la o formă a adaptării la alta se face pe baze cantitative și poate fi reversibilă (fig. 31.26). Factorul, la început patologic, poate deveni fiziologic. De exemplu, infectarea unui nou născut cu un germene enterotropic devine cu timpul (din stare patologică, boală) o stare fiziologică: germenul în contact cu reactivitatea organismului a devenit saprofit, adică fiziologic. Acest exemplu sugerează că există *forme de boală* care fac parte din categoria fenomenului de adaptare (Horvath, 1970), deși unii afirmă că adaptarea este numai o caracteristică a stării de sănătate (Sargent, 1970).

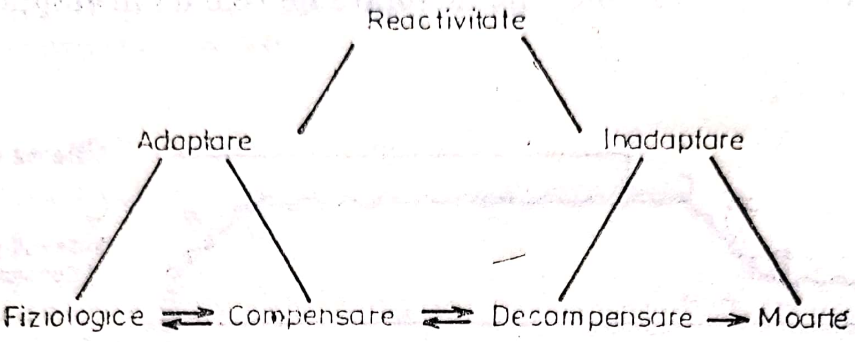


Fig. 31.26. Reversibilitatea unor forme de reactivitate.

Nivelul energetic, sau **indexul de adaptare** poate fi criteriul de împărțire a mijloacelor de rezervă sau compensatorii în mijloace eficiente sau ineficiente (pentru durata de timp investigat) (fig. 31.27). Este posibil ca un anumit mijloc considerat eficient să devină ineficient, dacă este raportat la o durată de timp mai mare. Un exemplu clasic în sistemul miocard este tahicardia. Aceasta, ca mijloc de adaptare la factori fiziologici sau patologici, este eficientă în perioada de început, de inițiere a adaptării (de exemplu la începutul unui efort). În timp ea devine ineficientă, generînd pierderi energetice.

Se afirmă că, prin prisma efortului energetic inadecvat, mecanismele compensatorii (spre deosebire de cele de rezervă!) poartă în ele elementele ce duc la decompensare. Dar, pentru exactitate, cum elementele sînt aceleași, ele reprezentînd capacitățile de reacție ale celulei (reactivitatea), numai *cantitatea, intensitatea diferită a procesului* determină trecerea dintr-o categorie de adaptare în alta și de aici la inadaptare. Trebuie precizat (contrar altor opinii) că mecanismele compensatorii nu pot fi agenți nocivi, prin ele însele. Nu mecanismele de reacție, ci numai reactivitatea organismului față de intensitatea factorilor de mediu (raportul stres/efort) generează adaptare sau inadaptare. Mijloacele reactive folosesc mecanisme de reglare. Este evident, deci, că modificarea raportului energetic adecvat este responsabilă de proasta funcționalitate a întregului cerc *(closed loop)* de reglare la un anumit nivel al lui.

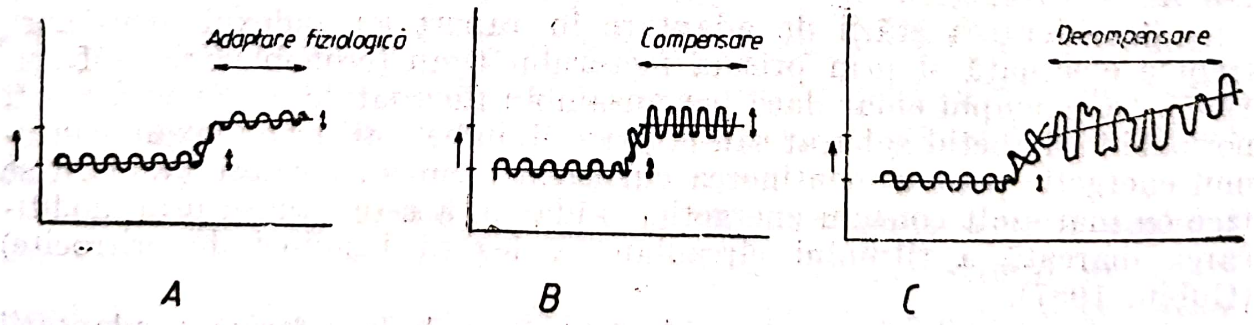


Fig. 31.27. Variația indicelui stress/efort în fenomenele de adaptare — inadaptare.

În măsura în care reactivitatea poate fi înţeleasă la orice nivel de organizare a structurii vii, în acelaşi mod şi compensarea poate fi evidenţiată la orice nivel. Există astfel mecanisme care compensează sisteme enzimatice, celule, organe etc. Mecanismele compensatorii aparţin unui sistem ce înglobează şi integrează subsistemul lezat.

În general s-a constatat că *formele cele mai eficiente de compensare* sînt reprezentate de creşterea morfologică (a factorului substanţă din trepiedul biologicului). Există şi pentru acest factor mai multe forme: hipertrofia, adică creşterea dimensiunilor şi hiperplazia, adică creşterea numărului (ca în cazul regenerării, inflamaţiilor, reacţiilor imune, eritropoiezei etc.). Există şi compensare nemorfologică (evidentă); de exemplu compensarea enzimatică a reducerii concentraţiei de citocromi în boli hepatice severe este desăvîrşită de către sistemul intrinsec de creştere a fosforilării (vezi şi cap. 33) — creşterea cantităţii de ATP produs pe unitatea de citocrom lezat (Morimoto, 1986).

Materia din care este constituit fenomenul om viu — energie/substanţă/informaţie (E/S/I) face ca reactivitatea şi, prin extensie, adaptarea, să fie dependentă de toate cele trei elemente. Depăşirea raporturilor optime E/S/I şi posibilitatea cuantificării unor astfel de rapoarte este cheia delimitării reactivităţii—adaptării—compensării—decompensării; de exemplu atît substimularea energetică (energie fizică) cît şi suprastimularea informaţională (activitatea proceselor repetitive, monotone şi stereotipe — caracteristici ale civilizaţiei umane tehnologice contemporane) pot fi factori de perturbare a echilibrului normal E/S/I (Restian, 1981, Saragea, 1987 a).

În cadrul reactivităţii, modificarea echilibrului unui sistem funcţional, care poate fi subcelular (organit), celulă, ţesut, organism sau supraorganism (specie, ecosistem), reprezintă *decompensarea*. Decompensarea traduce epuizarea resurselor adaptative adică a mecanismelor de rezervă şi cel compensatorii (atenţie la sensul acestora din urmă).

Decompensarea nu reprezintă moartea organismului, decît în măsura sau forma în care ea se referă la totalitatea organismului. Prin aceasta se înţelege că decompensarea la un nivel inferior (enzimă, organit, organ) poate fi compensată la nivele superioare (ţesuturi, sisteme de organe, organism, ecosistem).

În funcţie de sistemul de referinţă decompensarea reprezintă, prin definiţie însă, acea reactivitate inadecvată. Dacă se ia în studiu sistemul miocard, decompensarea caracterizează acea stare a acestuia în care există un decalaj între energia folosită pentru efectuarea funcţiei şi necesităţile organismului; criteriul index cardiac este foarte sugestiv pentru aceasta. Deci, se poate vorbi despre decompensare cardiacă numai atunci cînd sistemul (organul) este insuficient din punct de vedere energetic.

Dacă acesta nu este insuficient atunci, apriori, el nu este decompensat. De aici termenul *insuficienţă* se referă numai la reactivitatea inadecvată, adică numai la decompensare. Termeni ca „insuficienţă renală în stadiul de compensare prin poliurie" sînt inadecvat folosiţi pentru că compensarea reprezintă o stare de echilibru în urma unei leziuni, iar decompensarea o stare dezechilibru. Amîndouă trebuie înţelese sub raport temporal, adică în unitatea de timp de observaţie.

O concluzie a analizei teoretice asupra termenului decompensare, arată că în organism se decompensează structuri ; cu alte cuvinte, decompensarea compatibilă cu viața este totdeauna parțială. Criterii sigure pentru delimitarea unei decompensări parțiale de una generală nu există.

Dar observația clinică sugerează că decompensarea generală, globală, nu mai prezintă posibilități de evoluție decît spre încetarea vieții. Intervenția din afara organismului (în cadrul mijloacelor terapiei) generează un alt cadru sistemic, supraorganism, care poate folosi mijloace de menținere în funcție a sistemelor depășite la nivelul organismului. Teoretic se poate afirma că decompensarea începe la nivelul cel mai scăzut al organizării viului, la nivelul moleculei de proteină (enzimă) legată funcțional de informația genetică (acizi nucleici), dar poate fi „acoperită" de sistemele de reglare și integrare ale organismului, pînă la decompensarea acestora din urmă, care la rîndul lor pot fi compensate de factorul supraorganism.

Intervenția artificială, adică a factorului supraorganism, face ca decompensarea să poată fi reversibilă pentru acele forme de decompensare pentru care există puse la punct mijloace de terapie. Aceste mijloace sînt, la ora actuală, extrem de diversificate și sofisticate, ducînd pînă la limitele biologicului și punînd serioase probleme de etică medicală și socială (juridică). Se ajunge astfel la necesitatea trasării limitei cît mai precise și cu criterii cît mai clare și științifice dintre viață și moarte (în structura corpului fizic și spiritual).

În perspectivă prognostică, decompensarea poate apare în urma unor lezări mai lente sau mai brutale, rapide, dar dependente de nivelul de cunoștințe biologice, fiziologice și medicale, ale celor care analizează sistemele decompensate. În fond medicul este obligat să cunoască foarte bine acele situații care duc la o decompensare rapidă, iar aceste situații, nu numai că sînt extrem de numeroase, dar au și generat cadrul special al terapiei intensive și reanimării.

BIBLIOGRAFIE

ANTOHI S., CAJAL N., *Interrelații virusuri-provirusuri. Elemente genetice transpozabile implicate în diferențiere și dezvoltare.* în Saragea M. (ed.), *Tratat de fiziopatologie.* vol. I. Ed. Academiei, București, 1985, pp 465—479.

BANERJEE R., *Elements d'energelique.* in Chapeville F. & Clauser H. (eds.), *Biochimie.* Hermann, Paris, 1974, pp 3—32.

BELLOIU D. D., *Introducere la Metabolism,* în Teodorescu-Exarcu I. (ed.), *Patologie biochimică.* Ed. Medicală, București, 1974, pp 277—313.

BERMAN C., *Information et biochimie cerebrale.* Agressologie, 1979, **20** : 19—26.

BILLINGS C. E., *Effect of physical agents.* in Sodeman W. A., Jr. & Sodeman T. M. (eds.), *Sodeman's Pathologic Physiology.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1985, pp 1059—1082.

BUVET R., *L'origine des etres vivant et des processus biologique.* Masson & Cie., Paris, 1974.

COSTAGLIOLA J., *Le principe d'antagonism structurant de Lupasco.* Agressologie, 1979, **20** : 1—4.

COSTAGLIOLA J., *La symbiose, facteur principal de l'evolution.* Agressologie, 1984, **25**: 1287—1290.

COSTAGLIOLA J., *Elements pour une reformation de la taxonomie du vivant.* Agressologie, 1985, **26**: 247—250.

COSTAGLIOLA J., *La theorie moleculaire de la cellule de Doffin.* Agressologie, 1986, **27**: 117—120.

COSTIDINE D. M. (ed.), *Van Nostrand's Sciencific Encyclopedia.* Van Nostrand Rienhald Co., New York, 1976.

CRABTREE B., TAYLOR D. J., *Thermodynamics and metabolism.* in Jones M. N. (ed.), *Biochemical thermodynamics.* Elsevier, Amsterdam, 1979, pp 333–378

CRICK F.H.C., ORGEL L. E., *Panspermia dirijată.* În Toto T. (ed.), *Există alte ființe în cosmos.* Ed. Politică, București, 1986, pp 154–163.

DAJOS R., *Precis d'ecologie.* Dunod, Paris, 1975.

DESPOPOULOS A., SIBERNAGL S., *Color atlas of physiology.* G. Thieme, Stutgard, 1981.

DRĂGĂNESCU M., *Profunzimile lumii materiale.* Ed. Politică, București, 1979.

DRĂGĂNESCU M., *A doua revoluție industrială.* Ed. Tehnică, Bucureși, 1980.

DUMITRU C., *Inteligența materiei.* Ed. Militară, București, 1981.

ELDREDGE N., *La macroevolution.* La recherche, 1982, **13**: 616–626.

ELDREDGE N., *Progress in evolution?* New. Sci., 1986, **110**: no. 1511 : 54–57.

EȘANU V., *Epopeea energiei solare.* Ed. Științifică, București, 1972.

EȘANU V., *Biogeneza. De la mit la știință.* Ed. Albastros, București, 1985.

FARBER E., *Comentary.* in Lee D.H.T. & Minard D. (eds.), *Physiology, environment and man.* Academic Press, New York, 1970, p. 77.

FITE G., *Evolution by endocytosis : the inside story.* New Sci., 1986, **111**: no. 1515 : 50–52.

FLOREA S., IONESCU V., *Automatica. Concepte și problematici.* Inst. Politehnic, București, 1984.

FREGLY M. J., *Comment on cross-adaptation.* in Lee D.H.T. & Minard D. (eds.), *Physiology, environment, and man.* Academic Press, New York, 1970, pp 170–176.

FRISTROM J. M., SPIETH P. T., *Principles of genetics.* Chiron Press, New York, 1980.

GILBERT W., *The RNA world.* Nature, 1986, **319**: 618.

GLANSDORFF P., PRIGOGINE J., *Entropie, structure et dynamique.* in *Sadi Carnot et l'essor de la thermodinamique.* Table ronde du CNRS. Paris, Ed. Centre Natl. Rech. Sci., 1976, pp 299–315.

GRIGG E.R.N., *Biologic relativity.* Amaranth Books, Chicago, 1967.

GUBIN G.D., KASUBA E. A., BARCOVA E. N., KARDACOV I. I., DUROV A. M., KOMAROV P. I., NICODIMOVA R. S., LATENCOV V. P., VORONOV O. A., VARNITZINA V. V., NELAEVA A. A., *Problems in the application of chronobiology to endocrinology — ontogenetic, experimental and medical aspects.* Comm. The 5th Balkan & Natl. Congress Endocrinol., Bucharest, 1–3. 10. 1987, abstr. 69.

HALE H. B., *Cross-adaptation,* in Lee D.H.T. & Minard D. (eds.), *Physiology, environment and man.* Academic Press, New York, 1970, pp 158–169.

HALLER J. S., Jr., *The great biologic problem : vitalism, materialism, and the phylosophy of organism.* New York State J. Med., 1986, **86**: 81–88.

HOLMES E. W., *Other disorders of purine metabolism.* in Wyngaarden J. B. & Smith L. A., Jr. (eds.), *Cecil's Textbook of Medicine.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1985, pp 1142–1145.

HORVATH K., *Cardiac disease in the context of the future environment.* in Lee D.H.T. & Minard D. (eds.), *Physiology, environment and man.* Academic Press, New York, 1970, pp 206–211.

HOYLE F., WICKRAMASINGHE N. C., *Life cloud : the origin of life in univers.* Sphere Books Ltd., Boston, 1978.

IACOB C., *Matematica în lumea de azi și mîine.* in Iacob C. (ed), *Matematica în lumea de azi și mîine.* Ed. Academiei, București, 1985, pp 9–16.

JAY D. G., GILBERT, W., *Basic protein enhances the incorporation of DNA into lipid vesicles : model for the formation of primordial cells.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1987, **84**: 1978–1980.

KAHANE E., *Y a-t-il une substance qu'on puisse placer a l'origine de la phylogenie.* Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris), 1967, **49**: 707–711.

KEOSIAN J., *Life's beginings.* in Oro J. et al (eds.), *Cosmochemical evolution & the origin of life.* D. Riedel Publ. Co., Dordrecht, 1974, pp 285–293.

KOLATA G., *What does mean to be random?* Science, 1986, **231**: 1068–1070.

LEHNINGER A., *Biochemistry.* Worth Co., New York, 1975.

LEHNINGER A., *La bioenergetique.* Inter Edition, Paris, 1978.

LI C.C., *Human genetic adaptation.* in Lee D.H.T. & Minard D (eds.), *Physiology, environment and man.* Academic Press, New York, 1970, pp 101–102.

LIEBERMAN S., GREENFIELD N. J., WOLFSON A., *A heuristic proposal for understanding steroidogenetic processes.* Endocrine Rev., 1984, **5**: 128–144.

SELYE H., *The physiology and pathology of exposure to stress.* Acta, Montreal, 1950.

SHUBIK P., *Progression and formation.* JNCI, 1984, **73**: 1005—1011.

SIMON Z., *Biochimie cuantică și interacții specifice.* Ed. Științifică, București, 1973.

SMITH L. H., Jr., *Medicine as an art.* in Wyngaarden J. B. & Smith L. H., Jr. (eds.), *Cecil's Textbook of Medicine.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1985, pp 1—4.

STREHLER B. L., *Environmment factors in aging and mortality.* in Lee D.H.T. & Minard D (eds.), *Physiology, environment and man.* Academic Press, New York, 1970, pp 105—148.

SZENT-GYORGY A., *Bioenergetica.* Ed. Științifica Bucuresti, 1961.

ȘTEFLEA D., *Semnificația factorilor biologici de mediu pentru ființa umană.* in Șteflea D. (ed.), *Cronobiologia și medicina.* Ed. Medicală, București, 1986, pp 18—32.

TINTANT H., *Evolution et finalité.* Senanque, 1970, **VI**: 263—265.

THUAN T. X., *Le big bang aujourd'hui.* La Recherches, 1984, **15**: 34—35.

TOFFLER A., *Previews and premises.* Pan Books, London, 1984.

WALD G., *Fitness in the universe : choises and necesities.* in Oro J. et al (eds.), *Cosmochemical evolution & the origin of life.* D. Riedel Publ. Co., Dordrecht, 1974, pp 7—27.

WALD H., *Introduction to dialectal logic.* Ed. Academiei, București & BR Gruner, Amsterdam, 1975.

YIELDING K. L., *Molecular biology.* in Sodeman W. A., Jr. & Sodeman T. M. (eds.), *Sodeman's Pathologic Physiology.* W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1985, pp 24—52.

ZADEH L. A., *Noțiunile de sistem, subsistem și stare în teoria sistemelor.* in Zadeh L.A. & Polak E. (eds.), *Teoria sistemelor.* Ed. Tehnică, București, 1973, pp 1—23.

ZIELINSKI W. S., ORGEL L. E., *Autocatalytic synthesis of a tetranucleotide analoge.* Nature. 1987, **327**: 346—347.

Hachette. Le Dictionnaire de notre temps; 1992. Hachette, Paris, 1991.

La grande encyclopedie, Librairie Larousse. Paris, 1971.

Larousse Universel. Librairie Larousse, Paris, 1982.

Mic dicționar enciclopedic. Ed. Științifică și Enciclopedică română, București, 1986.

Stedman's Medical Dictionary. 24th Edition. Williams & Wilikins, Baltimore, 1982.

Webster's Third new international dictionary, G&C Merrian Co, Springfield, Mass, 1972.

CAPITOLUL 32

Fiziopatologia metabolismului celular general

DAN PEREŢIANU

> Nu poate fi medic bun cel
> care nu stăpîneşte chimia.
>
> M. Lomonosov

INTRODUCERE

S-a afirmat în mai multe rînduri (Belloiu, 1974; Oeriu, 1974; Lehninger, 1975) că metabolismul (care provine de la cuvîntul grecesc μεταβολή = schimbare) reprezintă schimb de materie şi energie între sistemul organism şi mediul exterior lui. Dar, prin prisma celor amintite în capitolul 31, este evident că metabolism înseamnă nu numai schimb de materie (substanţă) şi energie ci şi schimb de informaţii *.

Metabolismul reprezintă, prin însăşi natura definirii (schimb) un proces în mişcare, un proces conexat de anumite sisteme, diferit structurate, un proces indisolubil legat de esenţa vieţii sau a fenomenului viu *.

Trebuie precizat că schimb de substanţă şi energie există şi în afara fenomenului viu (în lumea nevie) („şi stelele au viaţă", cap. 31, Buvet, 1974; Wald, 1974). Cuvîntul *metabolism* a rămas însă legat de structurile vii: „numai ele au metabolism". Prezenţa acestui fenomen de funcţionalitate calitativ superior celui de schimb de energie şi substanţă din cadrul fenomenului neviu atrage atenţia asupra faptului că morfologia fenomenului viu *este* diferită de cea a moleculelor fenomenului material neviu (fie ele oricum organizate). În concordanţă cu funcţionalitatea superioară (metabolică), morfologia calitativ superioară este (conform teoriilor Doffin-Macovschi) biostructura/protoplasma * (vezi cap. 31). Elementul calitativ nou este ataşarea de nivelul energetic-structural al celui informaţional.

Modalităţile de schimb energetico-substanţialo-informaţional, organizate sub forma de biometabolism, pot fi studiate din mai multe puncte de vedere. Cel mai analitic este cel care studiază **căile biochimice pe care le parcurge substanţa,** adică pe care le parcurg moleculele în organism. Aceste căi sînt cele care precizează: prin ce mijloace se produc eliberarea, captarea, utilizarea şi stocarea de energie în organism, prin ce mijloace are loc înmagazinarea de informaţii şi prin ce mijloace au loc noi structurări, pentru a lupta împotriva entropiei interne. Toate aceste căi metabolice sînt integrate în funcţionalitatea generală a organismului, ca întreg.

Triada metabolică în a privi biologicul cere ca, la cele două aspecte „clasice", energetic şi substanţial, să fie adăugat şi cel informaţional. Acest ultim aspect este reprezentat în cadrul proceselor metabolice de către biocatalizatorii enzimatici. Aceştia modelează substanţele şi canalizează folosirea energiei în organism (în sistemele vii). Iar aceşti biocatalizatori, care reprezintă, în fond, informaţia genică, reprezintă şi baza necesară proceselor de autoreglare şi integrare în sistemele organismelor.

---

* Se poate face o diferenţiere, pe această bază, între metabolismul biostructurii (biometabolism) *vs* metabolismul structurii moleculare coexistente (metabolism). Biometabolismul aparţine protoplasmei, iar metabolismul paraplasmei (vezi Macovschi, 1972; Costagliola, 1986, în cap. 31).

Considerînd metabolismul celular ca *totalitatea reacţiilor chimice catalizate enzimatic* (Porumb, 1985), tulburările de metabolism pot fi prezentate plecînd de la *enzimopatii*, şi anume de la **enzimopatiile căilor biochimice.** De aceea se poate considera boală metabolică acea afectare a organismului, în a cărei patogenie este implicată o cale biochimică (Wyngaarden, 1985 b) sau ,,metabolică''.

Bolile metabolice sînt urmarea activităţii deficitare a unor enzime strict individualizate, proces observabil experimental şi clinic, putîndu-se afirma că tulburările de metabolism sînt moleculare (Cap. 31, Yielding, 1985). Dar, cum este de mult cunoscut că amploarea unor căi metabolice este ,,guvernată'' de anumite sisteme integrative de control, în cadrul organismului (şi prin extrapolare, al celulei) este creat cadrul teoretic ca *tulburările de metabolism să aparţină biostructurii* (Cap. 31, Macovschi, 1984).

Sistemul endocrin a fost cel mai frecvent implicat în reglarea amplorii fazei anabolice sau catabolice (Belloiu, 1974) a funcţiei generale metabolice. Recent, prin dovedirea existenţei de liganzi imuni (imunoglobuline) cu efect asupra receptorilor hormonali şi celulari, sistemul imun a fost şi el implicat în controlul funcţiei metabolice. Şi sistemul nervos face parte din această categorie integrativă (vezi şi Pereţianu, 1987).

Problemele de tulburare a integrării reglărilor metabolice sînt discutate în cadrul proceselor fiziopatologice care alterează acele sisteme de control (endocrin, nervos, imun).

Astfel că **fiziopatologia metabolismului este privită numai sub forma alterării intrinseci a căii metabolice sau biochimice respective,** alterare care nu ţine direct de alterarea mijloacelor de control.

Un exemplu este diabetul zaharat. Această afecţiune este urmarea scăderii activităţii insulinei, un hormon pancreatic care reglează, împreună cu glucagonul, raportul anabolism/catabolism la nivel celular (în special hepatic), prin intermediul raportului dintre mesagerii secundari cAMP/proteinkinaza C (cGMP). Alterarea acestui raport se manifestă cu hiperglicemie, hiperlipidemie, un raport azotat negativ etc. Manifestările nu ţin de tulburarea unei căi metabolice speciale, ci numai de tulburarea de control. Unde ar trebui studiată această afecţiune, unde trebuie ca încadrată? Din punctul actual de vedere, diabetul trebuie (şi este) prezentat ca tulburare a controlului, adică în cadrul fiziopatologiei (şi clinicii) endocrine, şi nu în cadrul fiziopatologiei (şi clinicii) metabolismului celular general.

Elementul esenţial în a studia tulburările de metabolism îl reprezintă, deci, alterarea funcţionalităţii calitative a relaţiilor sau reacţiilor dintre diferitele molecule ale căilor biochimice izolate intracelular (fig. 32.1). Aceste căi sînt alterate prin tulburarea enzimatică dependentă de informaţia biologică genică, prin alterarea catalizatorului reacţiilor cuplate din organism (tabelul 32.I) (Wyngaarden, 1985 a, b).

Evoluţia bolilor metabolice este deci dependentă de:

— alterarea structurii DNA, prin mutaţii punctiforme, deleţii, inserţii (vezi vol. I, cap. 5);

— anomalii în structura (frecvent) şi funcţia unei proteine (care nu poate să nu fie şi enzimă; (vezi şi p. 14);

— alterarea unei categorii celulare;

— modificarea funcţionalităţii unui organ (ficat, rinichi) sau ţesut (muscular, nervos).

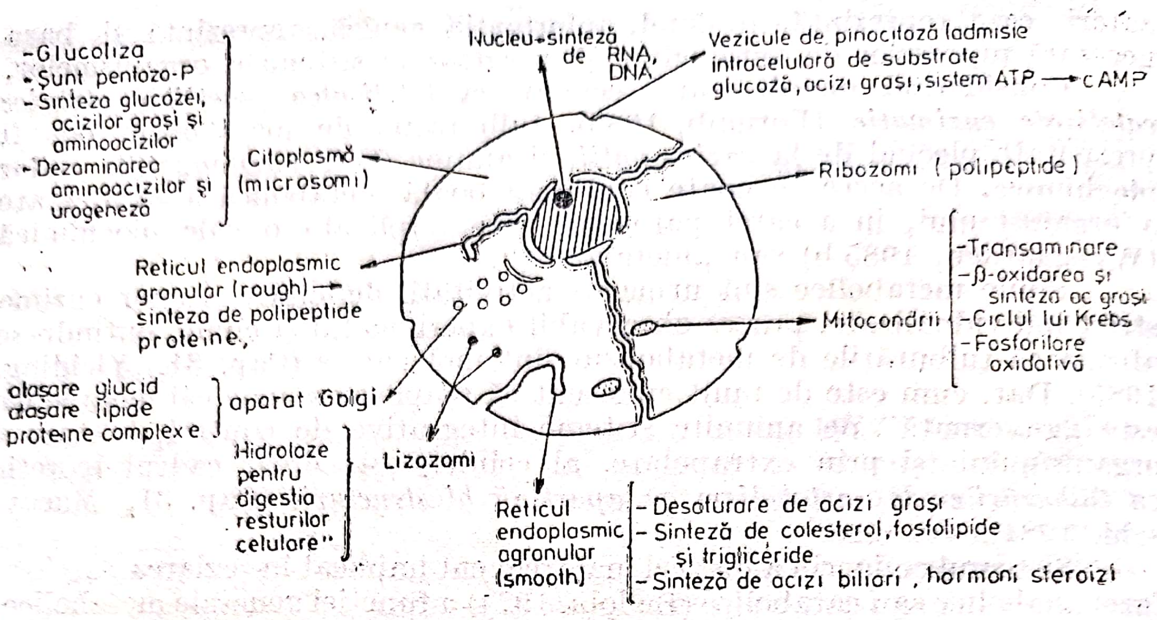

-Glucoliza
-Şunt pentozo-P
-Sinteza glucozei, acizilor graşi şi aminoacizilor
-Dezaminarea aminoacizilor şi urogeneză
Citoplasmă (microsomi)
Nucleu-sinteză de RNA, DNA
Vezicule de pinocitoză (admisie intracelulară de substrate glucoză, acizi graşi, sistem ATP → cAMP
Ribozomi (polipeptide)
Reticul endoplasmic granular (rough) → sinteza de polipeptide proteine
-Transaminare
-β-oxidarea şi sinteza ac graşi
-Ciclul lui Krebs
-Fosforilare oxidativă
Mitocondrii
ataşare glucid
ataşare lipide
proteine complexe
aparat Golgi
Hidrolaze pentru digestia „resturilor celulare"
Lizozomi
Reticul endoplasmic agranular (smooth)
- Desaturare de acizi graşi
- Sinteză de colesterol, fosfolipide şi trigliceride
- Sinteză de acizi biliari, hormoni steroizi

Fig. 32.1. Procese metabolice intracelulare şi sediul lor (modificat după Saragea, 1982).

Tabelul 32.I

Tulburări în care un deficit enzimatic a fost izolat

Numele bolii D= deficit	Incidenţa /100 000 locuitori*	Deficit enzimatic	Afectare cromozom **	Subiect tratat în vol. cap.
Acatalazia		Catalaza		II, 20
D-AcetilCoAcarahoxilaza		AcetilCoAcarahoxilaza		III, 33
D-fosfataza acidă	1,3—20	Fosfataza acidă	11p	III, 32
CAH I		20—21 desmolaza		I, 13
II		3 beta OH steroid DH-aza		I, 13
III		21 hidroxilaza	6p	I, 13, II, 22
IV		11-beta-hidroxilaza		I, 13
V	2—10	17 Hidroxilaza		I, 13
Albinism		Tirozinaza	(11p ?)	III, 32
D-aldosteron I	0,3—0,5	18—OH-dehidrogenaza		I, 13
Alcaptonuria		Homogentizinic acid oxidaza		III, 32
Apneea drog-indusă		Pseudocolinesteraza		
Argininemia (Acidemia Arg-succinică)		Argininosuccinaza	7	III, 32
Aspartilglucosaminuria		AADG-Hidrolaza		III, 32
Ataxie intermitentă		Piruvat decarboxilaza		III, 32
Carnozinemia		Carnozinaza		III, 32
Norum-Gjone		LCAT	16	III, 32
Citrulinemia		Argininisuccinic sintetaza	9	III, 32
Crigler-Najjar		Glucuronil transferaza		III, 38
Cistationuria	40	Cistationaza		III, 32
2,8-DiOH-adenin nefrolitiaza		APRT	16	III, 32
Intoleranţa la dizaharide				
tip I		Invertaza		III, 40
,, II		Invertaza, maltaza		III, 40
,, III		Lactaza		III, 40

tabelul 32.1 (continuare)

Numele bolii D = deficit	Incidenţa /100000 locuitori*	Deficit enzimatic	Afectare cromozom**	Subiect tratat în vol. cap.
Ehler-Danlos V		Liziloxidaza	X	III, 32, 37
VI		Colagenlizilhidroxilaza		III, 37
VII		Precolagen peptidaza		III, 32
Fabry		Alfa-galactozidaza A	X	III, 32
Fanconi-panmielopatie		Exonucleaza		III, 32
Farber		Ceramidaza		III, 32
D-formiliminotransferaza		Formiliminotransferaza		
Intoleranţa la fructoză		F—1—P aldolaza		III, 32
Fructozuria	0,77	Fructokinaza (hepatică)		III, 32
Fucozidoza		Alfa-1-fucozidază	1p	III, 32
D-galactokinaza	2,4	Galactokinaza	17q	III, 32
D-galactozepimeraza		Galactozepimeraza	1p	III, 32
Galactosemia	0,45—8	Gal-1-P uridil transferază	9p	III, 32
Gangliozidoza GM_1		Beta-galactozidaza A, B	3q	III, 32
Gangliozidoza GM_2 Tay Sachs	1—11	Hexozamidaza A	15q	III, 32
Sandhoff		Hexozamidaza A, B	5q	III, 32
GM_3		UDP-N-acetilgalactozamil transferaza		III, 32
Gaucher		Glucocerebrozidaza		III, 32,
D—G6PDH		G6Pdehidrogenaza	Xq28	III, 32,
Glutationemia		Gama glutamiltransferaza		III, 32,
Glicogen storage I		G-6-fosfataza		III, 32
(Pompe) II		Alfa 1-4-glucozidaza	17	III, 32
III		Amilo-1-6 glucozidaza		III, 32
IV		Amilo (1,4—1,6) transglucozidaza		III, 32
V		Fosforilaza (muschi)		III, 32
VI		—,,— ficat		III, 32
VII		Fosfofructokinaza (muşchi)		III, 32
VIII		Fosforilaz kinaza ficat	X	III, 32
Gută primară	30—275	HGPRT	X	III, 32
		PPRPS (creştere)	X	III, 32
Boala granulomatoasă		NADPH oxidaza		II, 20
Anemie hemolitică		Adenozin trifosfataza		
,,		Adenilatkinaza		
,,		Aldolaza A		
,,		Difosfoglicerat mutaza		III, 32
,,		Gama glutamilcisteinsintataza		III, 32
,,		G-6-P dehidrogenaza		III, 32
,,		Glutationperoxidaza		
,,		Glutation reductaza		
,,		,, sintetaza		
,,		Hexokinaza	10	III, 32
,,		Hexofosfat izomeraza	19	IV, 32
,,		6-P-gluconat		III, 32
,,		P-glicerat kinaza	γX(PhKA)	III, 32
,,		P—5′—N		II, 19, III, 32
,,		Piruvat kinaza		
,,		Triozofosfat izomeraza	12p	III, 33

tabelul 32.I (continuare)

Numele bolii D=deficit	Incidența /100000 locuitori*	Deficit enzimatic	Afectare cromozom**	Subiect tratat în vol. cap.
Hidrops fetalis		Glucozo fosfat izomerază		III,32
Histidinemie	2–4,5	Histidinaza		III,32
Homocistinuria I	0,5–2	Cistation sintetaza		III,32
		N(5, 10)-metilentetrahidrofolat reductaza		III,32
Acidurie OH-glutarică		D-2-OH-glutarat DH		III,32
Acidurie beta-OH-izovalerică		Beta metilcrotonil CoA carboxilaza		III,32 III,32
Hidroxiprolinemie		OH-Pro-oxidaza		III,32
Hiper beta alaninemie	0,5–2,8	Beta-Ala-ketoglutarat aminotransferaza		III,32 III,32
Hiperamoniemie I		Carbamilfosfat sintetaza		III,32
II		Ornitin transcarbamilaza	X	III,32
Hiperglicinemie ketozică		PropionilCoA carboxilaza		III,32
nonketozică		Glicinformiminotransferaza		III,32
Hiperlizinemie		Lys-ketoglutarat reductaza		III,32
Hiperprolinemia I	5	Pro-oxidaza		III,32
II		Pirolin-5-carboxilat DH		III,32
Hipoglicemie acidozică		F—1, 6-diP aza		III,32
Hipofosfatazia		Fosfataza alcalină		
Ichtioza		Steroid sulfataza	X	III
Imunodeficit combinat		ADA	[20q	II,19, III, 32
		PNP	14q	II, 19, III,32
D-lactaza		Lactaza		III, 40
Acidemie izovalerică		Izovaleril CoA DH		III, 32
Ketoacidoză infantilă		Succinil CoA—ketoacid CoA transferaza		III, 32
D-betaketotiolază		Ketotiolaza		III, 32
Krabbe		Galactocerebrozid beta galactozidaza		III, 32 III,32
Ceramidoza lactozilică		Lactozil ceramidaza		III,32
Encefalomielopatie necrozantă Leight		Piruvat carboxilaza		III, 32, III, 33
Lesch-Nyhan		HGPRT		I, 6, II, 19, III, 32
D-lipaza		Lipaza (pancreatică)		III, 40
HLP tip I		Hpoproteinlipaza		III, 32
Intoleranța la lizină		Lys-NAD-oxidoreductaza		III, 32
Pseudohermafroditism masculin		17,20 desmolaza		I, 13
		17 ketosteroid DH		I, 13
		5 alfa reductaza		I, 13
Manosidioza		Alfa-manosidiaza	19	III, 32
Boala urinilor cu miros de sirop de arțar	0,4–1	Ketoacid cecarboxilaza dihidrolipoid DH		III, 32
Leukodistrofie metacromatică tip I		Arilsulfataza A	22q	III, 32 III, 32
II		Arilsulfataza A, B, C, și steroid sulfataza		
Methemoglobinemia		NAD-mehemoglobin reductaza		III, 32
Aciduria metilmalonică				
tip I		Metilmalonic CoA mutaza		III, 32
tip II		5′deoxiadenoziltransferaza		III, 32
tip III		Metilmalonil CoA racemaza		III, 32

tabelul 32.I (continuare)

Numele bolii D= deficit	Incidență /100000 locuitori*	Deficit enzimatic	Afectare cromozom**	Subiect tratat in vol. cap.
MPZ I—H (Hurler)		Alfa-iduronidaza		III, 32
S (Scheie)		,,		III,32
II (Hunter)		Sulfoiduronidaz sulfataza		III,32
III (Sanfilippo)		Heparansulfat sulfataza		III,32
IIIB	2,5	N-acetil-γ-D-glucozaminidaza		III,32
IV (Morquito)		6-Sulfataza		III,32
VI		Arilsulfataza B	5	III, 32
VII		Beta glucuronligaza	7	III, 32
Encefalomiopatie		Fumaraza		II, 20
D-mieloperoxidaza		Mieloperoxidaza		
Miopatie		Adenilat deamidaza musculară		III, 32
Niemann Pick		Sfingomielinaza		III,32
Ornitinemia		Orn-ketoacid aminotransferaza		III,32
Aciduria orotică I		OPP decarboxilaza		III,32
II		Orotidilic decarboxilaza		III,32
Oxaloza I (aciduric glicolică)		2-Oxo-Glutarat-glioxilat carboligaza		III,32
II		D-gliceric DH		III,32
Pentozuria	2—20	L-xiluloz reductaza		III,32
Fenilketonuria	5—20	Phenilalanin hidroxilaza		III,32
		Dihidropteridin reductaza	1p	III,32
PAI		Uroporfirinogen I sintetaza	4	III,32
Porfiria congenitală eritropoetică	3—100	Uroporfirinogen III cosintetaza		III,32
Porfiria cutanea tarda		Uroporfirinogen decarboxilaza		III,32
Coproporfiria ereditară		Coproporfirinogen oxidaza		
Protoporfiria		Ferrochelaza		III, 32
Acidemia propionică		Propionil CoA carboxilaza		III, 32
Emfizem pulmonar		Alfa 1 antitripsina		
Convulsii piridoxin dependente		Glu-decarboxilaza		III,32
Anemie piridoxin sensibilă		ALA—S		III,32
Acidura piroglutamică		Glutation sintetaza		III,32
D-piruvat carboxilaza		Piruvat carboxilaza		III,32, III
D-piruvat decarboxilaza		Piruvat decarboxilaza		33
Refsum		Acid fitanic oxidaza		III,32
Acidoză tubulară renală cu surditate		Anhidraza carbonică B		III,32
Richner-Hanhart		Tirozinaminotransferaza		
Rahitism Vit.D dependent		25OHCCL 1-hidroxilaza		I, 13
Sarcozinemia		Sarcozin DH		III 32
D-sucraza, izomaltaza		Sucraza, izomaltaza		III, 40
D-sulfit oxidaza		Sulfit oxidaza		III 32
Tiromegalie dishormonogenetică II		Iodidperoxidaza		I, 13
IV		Iodotirozindehalogenaza		I, 13
D-tripsinogen		Tripsinogen		III, 40
Tirozinemia I		Para-OH-fenilpiruvat oxidaza		III, 32
II		Tirozintransaminaza		III, 32
Valinemia		Valin transminaza		III, 32. 1
Wolman		Lipaza acidă	10	III, 32
Xanturia		Xantinoxidaza		III, 32
		+/— sulfit oxidaza		III, 32

tabel 32.1 (continuare)

Numele bolii D = deficit	Incidență /100000 locuitori*	Deficit enzimatic	Afectare crommozom**	Subiect tratat în vol. cap.
Aciduria xanturenică		kinureninaza		III,32
Xeroderma pigmentosum		endonuclează DNA-specifică		III,32
D-xilozidaza		xilozidaza		
D-Transcobalamina II			9 q	
D-Tetrahidrofolatmetil transferaza		Tetrahidrofolatmetiltransferaza	1	III, 32
HLP II				III,32
III				III,32
IV				III,32
V				III,32
Hipo LP. Tangier				III,32

p = lanț scurt, q = lanț lung

DH = dehidrogenaza, HGPRT = hipoxantin guanin fosforibozil transferaza, APRT = adeninfosforibozil transferaza, P5′N = purin 5′ nucleotidaza, PNP = purin nucleotidil fosforilaza, HLP = hiperlipoproteinemie, Lys = lizina, Pro = prolină, Ala = alanină, OH = hidroxi, F, 16, di P = fructozo 1,6 difosfat, UDP = uridildezoxifosfat, Gal = galactoza, CCL = colecalciferol, ALA=acid aminolevulinic; S = sintetaza.

* Sursa Sinclair, 1979, Wyngaarden, 1985, a, b,

** Dacă nu este specificat = autosomal.

Alterarea funcției unui enzime (apoenzime) poate fi urmarea lipsei coenzimei (deficit de aport, vezi vitaminopatii), sau deficitului de funcție. Patogenia aceasta este frecvent legată de coenzimele ce sînt descrise ca vitamine (avitaminozele), dar, în multe cazuri, pare a fi un defect intrinsec celular (nu există defect vitaminic). Administrarea de coenzime (vitamine) a dus la izolarea unor astfel de forme (de exemplu, în homocistinurie, p. 166, acidurie metilmalonică, p. 151, hiperfenilalaninemie p. 155).

Consecința lipsei funcției unei enzime dintr-un lanț complex (fig. 32.2) poate duce la diferite urmări (Sanbury, 1985; Rosenberg, 1980 a):

1. Lipsa formării substanței D și a celor ce urmează după ea (fig. 32.2 b). Exemplu este boala von Gierke (pag. 88), în care nu se mai face trecerea de la G-6-P la glucoză, manifestările clinice fiind cele de hipoglicemie. Un alt exemplu ar putea apărea prin tulburarea sintezei hormonilor tiroidieni de către substanțe „gușogene" (vezi vol. I, pag. 713), sau lipsa melaninei prin blocarea tirozinazei. În cazul în care D este un produs final *(end product)* cu rol în feed-back (vezi și pag. 33), atunci vor apărea și modificări ale acestor relații. De exemplu, deficitul de acid orotic (pag. 181), care duce la deficit intracelular de CTP determină creșterea aberantă de ATP. Scăderea nivelului de hem din porfirii accentuează activitatea ALA-sintetazei, care va duce la creșterea și mai marcată a producției de porfirine (pag. 186).

Patogenia acestor forme de enzimopatii este în esență lipsa unei structuri; de multe ori această structură (moleculă) este o proteină: colagen, imunoglobulină transport lipidic, de coagulare etc. Fiziopatologia acestor proteine este prezentată în cadrul sistemului respectiv.

2. Al doilea efect ar putea fi acumularea de precursori imediat anteriori reacției (fig. 32.2 c). Patologia aceasta este frecvent observată în ceea ce se numesc tulburări de stocaj *(storage)* ca de exemplu, acumularea de glicogen (în ficat cel mai des, în cadrul glicogenozelor p. 69, 88) sau a unor materiale lipidice complexe (exemplu, cerebrozide, în cadrul bolii Gaucher, p. 119). Acumularea poate să cuprindă și elementele de vehiculare a substanțelor, adică a umorilor, în special a sîngelui. Exemplele clasice sînt acumularea de diferite categorii de lipoproteine (dislipidemiile, p. 129), hiperbilirubinemii (în caz de lipsă a glicuroniltransferazei) sau a acidului uric (în cazul lipsei uricazei).

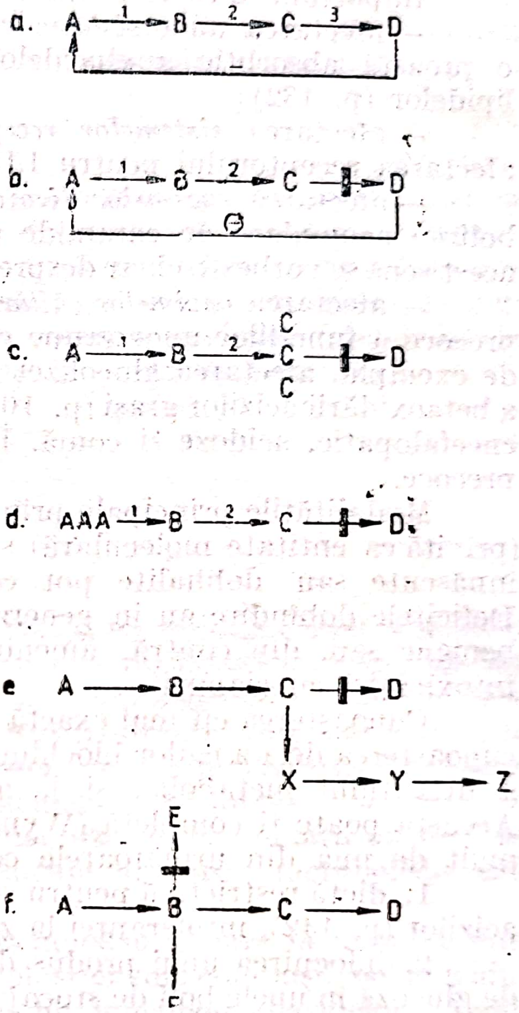


Fig. 32.2. Funcționalitatea unui lanț complex enzimatic și diferite tipuri de modificări. a: funcționalitate normală, b: lipsa enzimei 3 duce la deficitul substanței D, c: blocarea reacției 3 duce la acumularea de precursori imediați (CCC), d: acumularea de precursori îndepărtați (AAA) prin deficit al reacției 3, e: blocarea căii principale generează căi secundare C→X→Y→Z), f: blocarea unei căi secundare (B/E) poate duce la creșterea căii principale sau la apariția unei alte căi (B→F).

În cadrul acestui mecanism pot fi incluse și tulburările generate de blocarea unei căi de transport transmembranar (Elsas, 1985): la nivel intestinal (blocarea absorbției de glucoză, p. 65 sau galactoză, p. 74), renal (diabet renal, p. 65, aminoacidurii, p. 173) sau tisular (exemplu deficitul de hexokinază, p. 66), urmarea este acumulare de substanță în lichidele organismului.

Unii precursori sînt toxici și prin aceasta se explică patogenia bolii: de exemplu apariția de fenilketone în fenilalaninemii (p. 155).

3. Acumularea de precursori după o schemă diferită de cea menționată anterior, și care se acumulează după schema din figura 32.2 d. Și această posibilitate este întîlnită în boala von Gierke (crește glicogenul, fără a crește precursorul imediat (G6P). Un alt exemplu este cistationuria— în care este prezentă acumularea de metionină hepatică.

4. Generarea de căi metabolice secundare alternative, minore, accesorii după schema din figura 32.2e. Acest fenomen poate fi evidențiat în: fenilketonurie (p. 157), unde blocarea fenil-alanin-hidroxilazei duce la creșterea Phe, dar și a unor produși secundari de fenil-ketone, în galactozemie, în care pe calea secundară se formează galactiol (p. 74) sau hiperoxaluria (p. 147).

5. Blocarea unei enzime a unui lanț minor sau a unei căi accesorii, după schema din figura 32.2 f, poate duce la creșterea produșilor liniei principale. Ar putea fi un mecanism care să explice creșterea activității anumitor enzime (exemplu : fosfofructokinaza, p. 87, hexokinaza, p. 67 sau fosforibozilpirofosfat sintetaza, p. 178).

Important este și **sediul afectării :**

— afectarea unor *sisteme enzimatice membranare* poate conduce la o proastă absorbție a glucidelor (p. 65, 74), aminoacizilor (p. 173) sau lipidelor (p. 132) ;

— afectarea *sistemelor receptoriale* are aceleași urmări (exemplu : afectarea receptorului pentru LDL, p. 137) ;

— afectarea *enzimelor lizozomale* este frecvent cauză de boli metabolice : acumulare de ceramide (p. 116), mucopolizaharide (p. 94) ; în acest sens se vorbește chiar despre boli de stocaj lizozomal (Axelrod, 1983) ;

— afectarea *enzimelor căilor exergonice* duce frecvent la „epuizarea" precoce a funcțiilor unor grupe celulare cu metabolism energetic intens ; de exemplu, afectarea glucolizei (p. 85), a gluconeogenezei (p. 79) sau a betaoxidării acizilor grași (p. 108) generează anemii hemolitice, miopatie, encefalopatie, acidoze și comă. În multe din aceste cazuri moartea este precoce.

Modalitățile principale prin care este produsă afectarea unei enzime (privită ca entitate moleculară) sînt prezentate în vol. I, cap. 6. Cauzele înnăscute sau dobîndite pot conduce la aceleași manifestări clinice. Deficitele dobîndite au în general un aspect mai heterogen și pot fi mai benigne sau, din contră, amenințătoare de moarte rapidă (ca în cazul intoxicației cu cianuri).

Cunoașterea cît mai exactă a traseului parcurs de anumite molecule, cunoașterea deci a căilor biochimice, conduce la o mai adecvată înțelegere a deficitului metabolic, și la o cît mai *judicioasă alegere terapeutică.* Aceasta poate fi completă (Wyngaarden, 1985 a) și la ea contribuie mai mult de una din următoarele categorii :

1, dietă restrictivă pentru substrat, frecvent folosită în bolile aminoacizilor (p. 142), intoleranței la zaharide (p. 73) ;

2, înlocuirea unui produs deficitar final, de exemplu administrarea de glucoză în unele boli de stocaj glicogenic (p. 70), a uridinei în aciduria orotică (p. 181) ;

3, depleția, eliminarea substanțelor acumulate prin mijloace metabolice ; de exemplu administrarea de agenți uricozurici (vitamina C) în gută (p. 178) sau de colestiramină în hiperlipoproteinemii (p. 129) ;

4, folosirea unor inhibitori enzimatici : exemplu, clofibratul în hiperlipoproteinemii, alopurinolul în gută ;

5, creșterea activității unor enzime deficitare prin administrare de cofactori vitaminici : B1, B6, B12, PP (p. 87, 167, 170) ;

6, înlocuirea proteinei alterate, mutante ; efectul pare a fi numai pentru proteinele circulante (exemplu, lipoproteine în boala Tangier, p. 132) ; infuzia intracelulară în anumite boli de stocaj lizozomal (p. 96,) nu a dat rezultate ;

7, modificarea enzimelor alerate prin adiția unor subgrupe moleculare ; efectul clinic extrem de redus și toxicitatea mare par a fi factori contra acestei terapii ;

8, transplantul de organ este folosit cu succes dacă se dovedeşte că enzimopatia este strict localizată; cel mai frecvent s-a folosit transplantul renal pentru boli, ca Fanconi (p. 63,73), Gaucher (p. 119), cistinoza (p. 167), Fabry (p. 119);

9, ingineria genetică pare a fi un cîmp foarte vast, dar încă puţin prospectat. Este mai mult folosită în diagnostic; unele încercări cu 5-azacytidine induc hipometilare a DNA şi comută anumite gene (de exemplu, blochează lanţul β al Hb aberante din talasemii, permiţînd expresia lanţului γ) (Elsas, 1985).

*

În concluzie se poate privi fiziopatologia metabolismului celular general analizînd căile metabolice (de schimb de substanţă şi energie) şi afectarea informaţiei parcurse pe aceste căi în cadrul metabolismului: glucidic, lipidic, proteic, purinic şi pirimidinic, şi al hemului. Fiziopatologia respiraţiei celulare şi a căii metabolice comune oxidante (ciclul Krebs) sînt tratate la capitolul utilizării energiei în organism (cap. 33).

METABOLISMUL GLUCIDIC

INTRODUCERE

Clasic (Belloiu, 1974 a; Garber, 1983 a, b), metabolismul glucidelor este centrat pe glucoză şi glicogen. În funcţie de aceşti compuşi au fost descrise fazele catabolică şi anabolică ale metabolismului glucidic. Dar nu trebuie omis faptul că glucidele sînt un grup de substanţe mai complexe, formate nu numai din compuşi apţi imediat pentru producerea de energie (glucoză, poli-glucoză = glicogen); glucidele sub formă complexă de poliglucide diferite (poli-glucoză, poli-galactoză) în combinaţii cu derivaţi sulfataţi şi ceramidaţi formează lipoglucide al căror metabolism este descris la sfingolipide.

Alt grup complex, care nu participă în măsură mare la metabolismul energetic, ci formează mai ales compuşi plastici sînt compuşii poliglucidici azotaţi, discutaţi în cadrul metabolismului mucopolizaharidelor. Aceşti compuşi au un metabolism relativ diferit de cel clasic glucidic, şi cei mai mulţi autori îl discută complet separat. În continuare se va prezenta metabolismul acestor glucide integrat metabolismului glucidic.

Metabolismul glucidic clasic este legat de producerea şi acumularea de energie în cadrul mai multor etape/faze:

Faza catabolică ar conţine reacţiile care duc la catabolizarea glucozei spre:

— ciclul acizilor tricarboxilici pe calea glucolizei;
— calea pentozelor, de generare a materialului $NADPH_2$; şi
— calea formării acidului glucuronic; precum şi
— reacţiile de scindare a macromoleculei de glicogen în micromolecule de glucoză.

Faza anabolică ar conţine căile de formare a macromoleculei de glicogen din material hexozic, precum şi căile de formare a glucozei din material nehexozic (neglucidic), adică gluconeogeneza.

Această poziție nu este întru totul funcțională, pentru că *pivotul în reacțiile glucidelor intracelular nu aparține glucozei sau glicogenului ci glucozo-6-fosfatului* (G-6-P) (Sodeman, 1985). De la acest compus trebuie înțelese căile metabolice ale structurilor ce aparțin morfochimic glucozei. De altfel de la G-6-P pleacă căile biochimice ale glucolizei, șuntului pentozic, formarea acidului glucuronic, a G-1-P și a glicogenului, precum și formarea glucozei „pentru export"; iar la nivelul lui glucoza „de import" intră în celule. Centrat pe acest compus chimic se vor prezenta tulburările intrinseci metabolismului glucidic.

Reglarea metabolică a activității enzimelor ce participă la metabolismul glucozei și la menținerea homeostaziei glicemice

Importanța glucozei, ca substanță ușor utilizabilă la eliberarea în celule a energiei stocată în legăturile sale (arderea unui mol de glucoză generează 680 000 cal), a dus la organizarea unor mecanisme foarte fine de control a nivelului glicemiei; în primul rînd sînt preîntîmpinate situațiile de hipoglicemie, prin supleerea rapidă cu glucoză.

În raportul insulină/glucagon, un rol important îl joacă nu numai cantitatea de hormon ci și capacitatea sa de a acționa, adică capacitatea de legare de receptor, de internalizare și de acțiune postreceptorială (vezi cap. 13).

Există, în afara reglării hormonale clasice insulină/glucagon, și o reglare de tip metabolic, proprie fiecărei celule, reglare care ar face parte din ceea ce s-a definit (Cap. 31) ca autoreglare (Pilkis, 1986; Belloiu 1974 a). S-au identificat cinci mecanisme prin care se exercită această **reglare intrinsecă:**

Reglare de tip stoichiometric, pe baza concentrației de nucleotizi, adică a raportului dintre ATP și ADP. Cu alte cuvinte, reglarea este dependentă de cantitatea de energie stocată. Cînd această energie scade, adică scade ATP, atunci activitatea căilor de folosire a glucozei în celule crește: se declanșează glicogenoliza, și gluconeogeneza, se activează sistemele ciclului Krebs într-un cuvînt se consumă rezervele locale. În același timp se activează căile enzimatice de preluare mai marcată a glucozei din circulație.

Modularea activității unor enzime intracelulare cheie, a acelor enzime care sînt unice pe căile degradării glucozei (trei momente, vezi p. 75, 81). Aceste enzime fac ca diferitele reacții, în care ele intervin, să fie ireversibile (reversibilitatea reacției necesită alte complexe enzimatice, altfel sau contrar reglate). De exemplu, după creșterea raportului ATP/ADP, este inhibată hexokinaza, blocînd intrarea glucozei în celule. Prin creșterea nivelului de acid citric este inhibată fosfofructokinaza și astfel este inhibată glucoliza.

În mod fiziologic aceste creșteri se produc dacă ciclul Krebs a fost normal supleat, dar ele pot apare și prin administrarea unor droguri care generează acumulare de compuși în amonte, cu blocarea consecutivă a întregii căi: de exemplu, blocarea acidului cis-aconitic cu fluoroacetat este urmată de creșterea acidului citric în mod patologic, fenomen urmat de blocarea întregii glucolize (Belloiu, 1974).

Un alt element al acestui mecanism de reglare este concentrația ionilor sau raportul Na/K. Creșterea intracelulară a Na generează activarea enzimelor catabolice, a fosforilazelor, dehidrogenazelor ; creșterea K duce la activarea sistemelor anabolice (K are și acțiune permisivă pentru insulină). De exemplu, alcaloza metabolică (cu hiperkaliemie) se însoțește de creșterea activității fosfofructokinazei și inhibarea F-1,6-di fosfatazei, piruvatcarboxikinazei (Lemieux, 1986).

Acest tip de reglare a fost numit reglare *allosterică.*

Adaptarea cantitativă a anumitor enzime la ritmul diferit de sinteză controlat la nivelul bazelor nucleare de sinteză proteică este o reglare pe termen lung.

Reglarea covalentă. Un tip de reglare intrinsecă, se pare cel mai eficient și mai larg răspîndit, este cel care se bazează pe *raportul metabolic fosforilant* (Rasmussen 1986, Pilkis, 1986, Strauss-Friedman, 1984). S-a dovedit că sistemele catabolice devin active dacă complexele enzimatice respective se fosforilează, la nivelul O-serinic (Pilkis, 1986) (vezi și cazul glicogen-fosforilării). Invers, sistemele enzimatice anabolice devin active dacă se defosforilează (vezi cazul glicogensintetazei). Acest raport (fig. 32.3), între sistemul kinazic fosforilant și sistemul fosfatazic defosforilant, în cadrul PIKES (Belloiu, 1985), a primit numele de *reglare covalentă.*

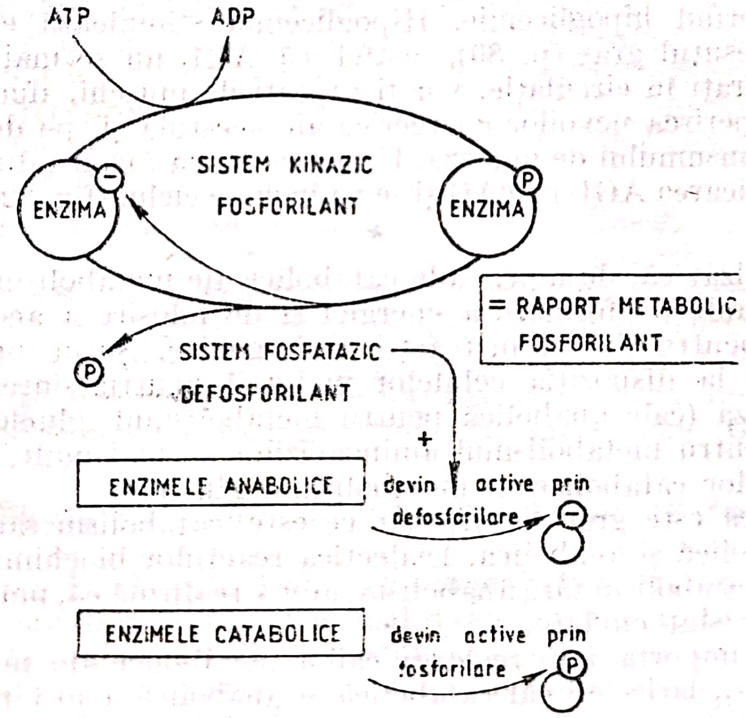

ATP
ADP
SISTEM KINAZIC
FOSFORILANT
ENZIMA
⊖
ENZIMA
Ⓟ
= RAPORT METABOLIC
FOSFORILANT
Ⓟ
SISTEM FOSFATAZIC
DEFOSFORILANT
+
ENZIMELE ANABOLICE
devin active prin
defosforilare
⊖
ENZIMELE CATABOLICE
devin active prin
fosforilare
Ⓟ

Fig. 32.3. Sistemul PIKES (*Phosphointerconvertible key enzyme system*= sistemul de enzime cheie interconvertibile prin fosfor).

Fosforilarea sistemelor enzimatice depinde de activarea a două categorii de mesageri secundari (fig. 32.4) (Pilkis, 1986) :

— cAMP și proteinele dependente de cAMP și

— Ca^{2+} și mesagerii legați de el, noncAMP dependenți (calmodulina, fosfoinozitolul, p. 115, 331, proteinkinaza Ca dependentă).

Anumite enzime se fosforilează numai printr-un mecanism, altele se pot activa prin amîndouă; de exemplu, piruvatkinaza se activează prin cAMP-PK-A şi prin CaM-proteina kinaza C, în timp ce fructozo 2,6 difosfataza se activează numai în prezenţa proteinkinazei A-cAMP dependentă.

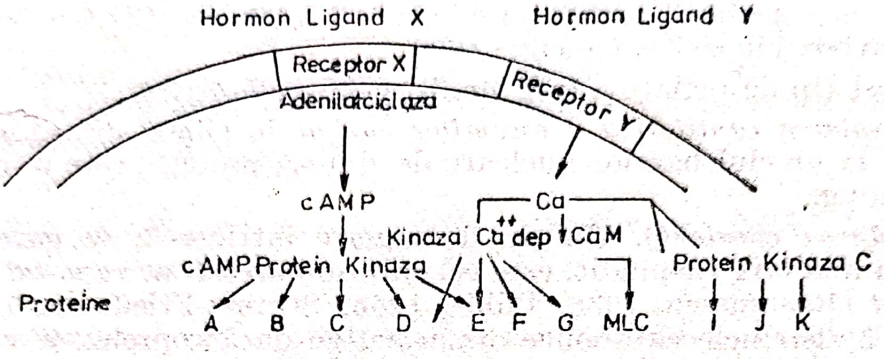


Fig. 32.4. Sisteme de mesager secund intracelular. cAMP = ciclic adenozin monofosfat, CaM = calmodulina, Ca^{+2} dep = kinaze dependente de calciu ionic, $A \rightarrow K$ = enzime — proteine stimulate de sistemele de mesageri secunzi.

Reglarea metabolică prin ciclul Randle (ciclul glucoză—acid gras). Esenţa acestei reglări constă în funcţionalitatea diferită energogenă/energofagă dintre ţesutul adipos şi cel muscular. Muşchiul, în efort, consumă glucoza, generînd hipoglicemie. Hipoglicemia stimulează eliberarea de α-GoP, din ţesutul gras (p. 80), astfel că AGL nu se mai esterifică în TAG şi, eliberaţi în circulaţie, vor fi captaţi de muşchi, ducînd, pe de o parte, la acoperirea nevoilor energetice ale acestuia şi, pe de altă parte, la scăderea consumului de glucoză. Urmarea, se va furniza din nou α-GoP pentru esterificarea AGL în TAG şi se va închide ciclul (fig. 32.26).

★

De precizat că, de fapt, căile catabolice ale metabolismului glucidic sînt căi generale de formare a energiei şi de folosire a acesteia pentru construcţie, pentru sinteze în reacţii endergonice. Şutul pentozic (catabolism) pune la dispoziţia celulelor material pentru sintezele lipidice; gluconeogeneza (cale anabolică pentru metabolismul glucidic) este cale catabolică pentru metabolismul aminoacizilor şi, mai mult, este descrisă în cadrul căilor catabolice în metabolismul glucidic.

De aceea este greu de afirmat ce este catabolism sau ce aparţine fazelor catabolică şi anabolică. Dialectica reacţiilor biochimice arată clar că nu există catabolism fără anabolism, adică reafirmă că, practic, reacţiile din organism sînt cuplate.

Un rol important în reglarea căilor metabolice ale metabolismului glucidic spre „clasicele" căi catabolică şi anabolică a fost pus pe seama reglării hormonale, mai ales a amintitului raport insulină/glucagon, prin intermediul „mesagerilor secundari" (care nu vor fi discutaţi aici). Dar devine evident că eficienţa scindării glicogenului şi eliberarea glucozei în circulaţie (catabolism) necesită un hormon anabolic (insulina), pentru a permite glucozei din circulaţie să intre în celulele ce au nevoie de ea.

De aceea în acest capitol se va discuta fiziopatologia legată doar de tulburarea intrinsecă a căilor metabolice respective şi nu tulburarea raportului catabolism/anabolism, la nivelul menţinerii homeostazei glicemice.

CĂILE DE FORMARE A GLUCOZO-6-FOSFATULUI

Formarea G-6-P din glucoză

Această reacţie este cea care caracterizează intrarea glucozei în celule. Reacţia are două etape : intrarea propriu zisă şi fosforilarea în 6 (fig. 32.9).

Intrarea propriu-zisă a glucozei. Se pare că procesul prezintă diferenţe marcate de la ţesut la ţesut în ceea ce priveşte modalitatea de penetraţie a glucozei. Unele ţesuturi (celule) favorizează intrarea liberă, fără intervenţia aparentă a nici unui mediator sau receptor. Aceste ţesuturi sînt : ficatul, creierul, intestinul, celula beta insulară pancreatică, hematia, retina şi cristalinul.

Cele mai numeroase sînt însă celulele în care intrarea nu este liberă ci dependentă de insulină. Acestea sînt muşchii, ţesutul conjunctiv, ţesutul adipos, rinichiul. Sistemele enzimatice care permit acest transport membranar par a aparţine sistemului permeazelor. Procesul pare a fi asemănător cu transportul receptorial şi cu fenomenul de internalizare.

Deşi nu s-au evidenţiat receptori pentru glucoză la nivelul celulelor musculare sau adipoase, este probabil că ei există. Faptul poate fi presupus prin extrapolare de la evidenţierea receptorială la nivelul mucoasei cavităţii bucale, unde, sigur, glucoza are un receptor, de la care pleacă gustul dulce, precum şi de la evidenţierea receptorilor intestinali pentru glucoză (Lestradet, 1971 b). Investigarea pragului sensitiv pentru glucoză şi relaţia lui cu receptorul insulinic poate pe viitor să reprezinte cel mai important mijloc clinic de evaluare a complexului receptorial glucoză—insulină (Stănciulescu, 1983, Pereţianu, 1990).

Fosforilarea glucozei în poziţia 6 şi formarea G-6-P. Reacţia necesită prezenţa hexokinazei (glucokinazei=glucozo-6-sintetazei). Nu este clar dacă această enzimă nu aparţine de fapt membranelor celulare, adică dacă nu ea este aceea care reprezintă în fapt sistemul de permeaze. Enzima este dependentă de raportul insulină/glucagon, fiind stimulată de insulină. Calea inversă acestei reacţii, cea de formare de glucoză din G-6-P, este stimulată de altă enzimă, care aparţine unui alt sistem : G-6-fosfataza.

Fiziopatologia sistemului de penetrare a glucozei în celule *

Intoleranţa la glucoză. Deficitul congenital de transportor pentru glucoză a fost descris la nivelul intestinal şi renal (Sinclair, 1979).La nivelul intestinului (Lestradet, 1971b) afecţiunea se manifestă ca diaree acută cu deshidratare; hipoglicemia este frecvent observată, iar glucozuria ocazional. Glucoza este tolerată i.v., iar terapia cu fructoză este benefică. Defectul poate fi comun cu tulburarea absorbţiei de galactoză. Transmisia este autosomal recesivă.

Diabetul renal. Glucozuria renală este o afecţiune transmisă autosomal recesiv. Ea este diferenţiată de alte meliturii (pentozurie, fructozurie, sucrozurie, maltozurie, galactozurie, lactozurie) şi aminoacidemii, precum şi de diabetul zaharat propriu-zis, prin existenţa unui defect în tulburarea reabsorbţiei tubulare a glucozei filtrate. Există două forme biochimice/biologice (Schreir, 1985) (fig. 32.5):

---

* Metabolismul glucidic nu este modificat în afecţiunile de reglare extrinsecă (insulină/glucagon). Modificarea metabolică înseamnă numai modificarea căii intrinseci.

— tip A, în care scade reabsorbţia tubulară maximală, probabil prin alterarea cantitativă a proteinei de transport (Sinclair, 1979);

— tip B, în care este redus pragul de reabsorbţie, probabil prin alterarea calitativă (afinitate scăzută) a proteinei carrier pentru glucoză.

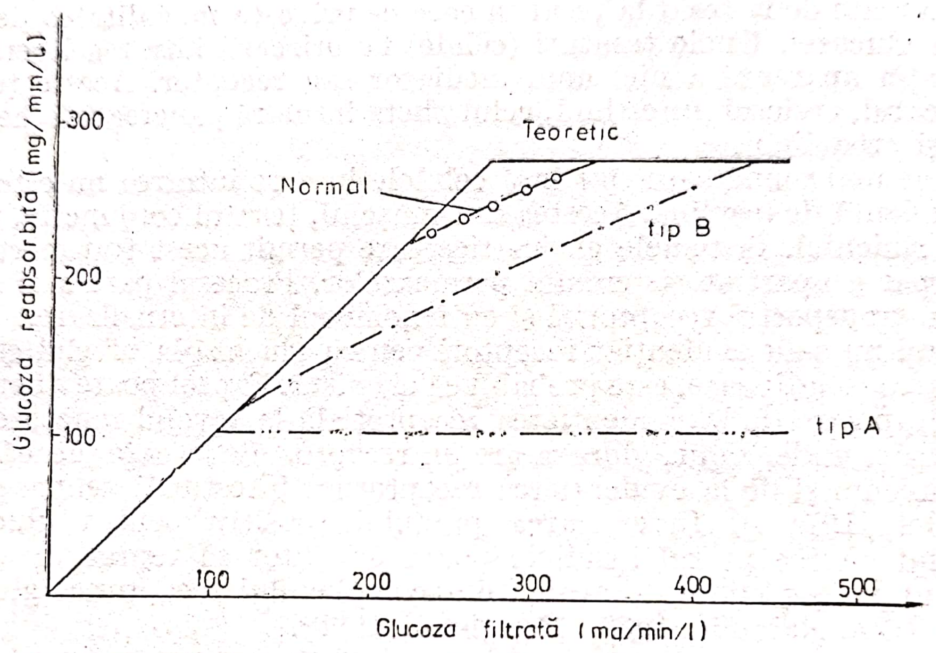


Fig. 32.5. Tipuri de diabet renal (DR). Glucoza filtrată glomerular este reabsorbită de celulele TCP (şi în cantitate infimă de TCD). Cu cît concentraţia în plasmă creşte, cu atît va creşte şi glucoza intratubulară, care va fi rezorbită pînă la o concentraţie maximă, care a fost numită TmG = capacitatea maximă rezorbtivă tubulară pentru glucoză (aprox. 300 mg/min). Dacă toţi nefronii ar fi egali ca funcţie atunci ar trebui ca curba reabsorbţiei glucozei în funcţie de concentraţia plasmatică să fie o linie dreaptă („curba teoretică"): adică la 100 mg filtrate/min/ml să fie rezorbite 100 mg iar la 300 mg filtrate să fie rezorbite 300 mg. Or acest fapt nu a fost observat: la 300 mg/min sînt resorbite aprox. 240 mg. Aceasta este curba observată la normali, sau mai corect curba observată normal. Observaţia a fost explicată prin faptul că nu toţi nefronii sînt egali ca mărime, astfel că ei ar avea TmG diferite.

Tipul A de DR se caracterizează printr-o curbă în care TmG este identică ca model (pattern) dar atinge nivelul TmG la o rată de filtrare mai scăzută.

Tipul B caracterizează o curbă în care TmG este atins la nivele filtrate mai mici, dar odată TmG atins el are forma normală.

Diferenţe în apariţia acestor două tipuri de DR sugerează că tipul A este un defect în transportul tubular al glucozei iar tipul B ar fi urmarea unei populaţii de nefroni extrem de variate. Tipul A ar apare prin scăderea capacităţii carrier-ului, cu păstrarea afinităţii pentru transport (glucoză), tipul B ar apare cînd capacitatea de transport este păstrată dar scade afinitatea pentru transport.

Deficitul de hexokinază. Boala a fost semnalată în trei situaţi clinice diferite:

— anemie hemolitică congenitală neonatală (urmată în unele cazuri de splenectomie sub 6 luni) fără alte manifestări (probabil deficitul este izolat, eritrocitar; leucocitele arată activitate hexokinazică normală);

— sindrom Fanconi, la care se adaugă alterarea tuturor celulelor circulante sanguine (eritro-, leuco- şi trombocite).

— diabet zaharat de tip *maturity onset* (NIDDM) la tineri (MODY); defectul a fost recent pus în evidență (Froguel, 1993) la peste 50% din familile franceze cu probanzi MODY. Defectul este genetic (cromozom 20?) și implică gluco-receptorul hepatic și beta pancreatic.

Printre urmările biochimice/metabolice ale afecțiunii este creșterea activității șuntului pentozic. Lipsa de ATP eritrocitar este explicată prin incapacitatea glucozei de a penetra în eritrocit.

Forma postreceptorială a diabetului zaharat. Un astfel de deficit (mai ales dacă este însoțit de hiperinsulinism) poate fi încadrat ca modificare a metabolismului glucidic, ca defect de preluare a glucozei în celule (Perețianu, 1990; Stănciulescu, 1983).

Pare din ce în ce mai probabil că acest tip de deficit poate fi izolat la nivelul proteinei membranare G_1 (fig. 32.6); disfuncția acestei proteine a fost pusă, pînă în prezent, numai pe seama scăderii cantității de insulină în diabet (Gawler, 1987), dar este de presupus că un defect intrinsec celular, prin lipsa funcționării G_1, se calchează cel mai bine ca defect postreceptorial.

Calea sorbitolului. Este o cale secundară, care apare în momentul în care mediul intern este suprasaturat cu glucoză și în care glucoza nu poate intra în celule. Fenomenul apare mai ales în diabetul zaharat.

Sorbitolul este un hexapolialcool care se formează direct din glucoză prin aldozoreductază, în țesuturile care conțin această enzimă: peretele vaselor mari, celulele tecii Schwann, unele celule nervoase și cristalin (Mincu, 1986). Sorbitolul ar putea fi oxidat la fructoză, dar reacția este extrem de limitată. Urmarea clinică este acumularea de sorbitol intra și extracelular, cu hiperhidratare celulară și manifestări morfopatologice legate de macroangiopatie, cataractă și neuropatie.

Creșterea activității hexokinazei. A fost întîlnită în trisomia 10p în care activitatea enzimei era crescută cu peste 50%. Acumularea F,1,6-P din F6P arată că enzima limitantă a glucolizei este gliceroaldehidfosfat-dehidrogenaza și nu hexokinaza. (Acesta este încă un motiv pentru care nu s-a considerat glucoliza ca plecînd de la glucoză ci de la G-6-P.).

Formarea G-6-P din glicogen. Glicogenoliza

Glicogenoliza reprezintă cel mai precoce răspuns la necesitatea creșterii de glucoză, fiind un mecanism de urgență pentru menținerea homeostaziei glicemice. În timp, glicogenoliza nu este eficientă, rezervele de glicogen pot fi epuizate în mai puțin de 20 min de la declanșarea scindării glicogenului, fie el hepatic sau muscular.

Dacă sistemele metabolice ale organismului funcționează normal, glicogenoliza este rapid înlocuită prin gluconeogeneză și, mai ales, prin cetogeneză. Aceasta din urmă este cel mai important mecanism de supleere energetică a sistemului nervos central, dat fiind faptul că corpii cetonici trec liber bariera hematoencefalică.

Ca orice proces, glicogenoliza este dependentă de raportul metabolic fosforilant, al enzimelor cheie dependente de fosfor (PIKES). Aceste enzime devin glicogenolitice cînd se fosforilează prin fosforilazkinază

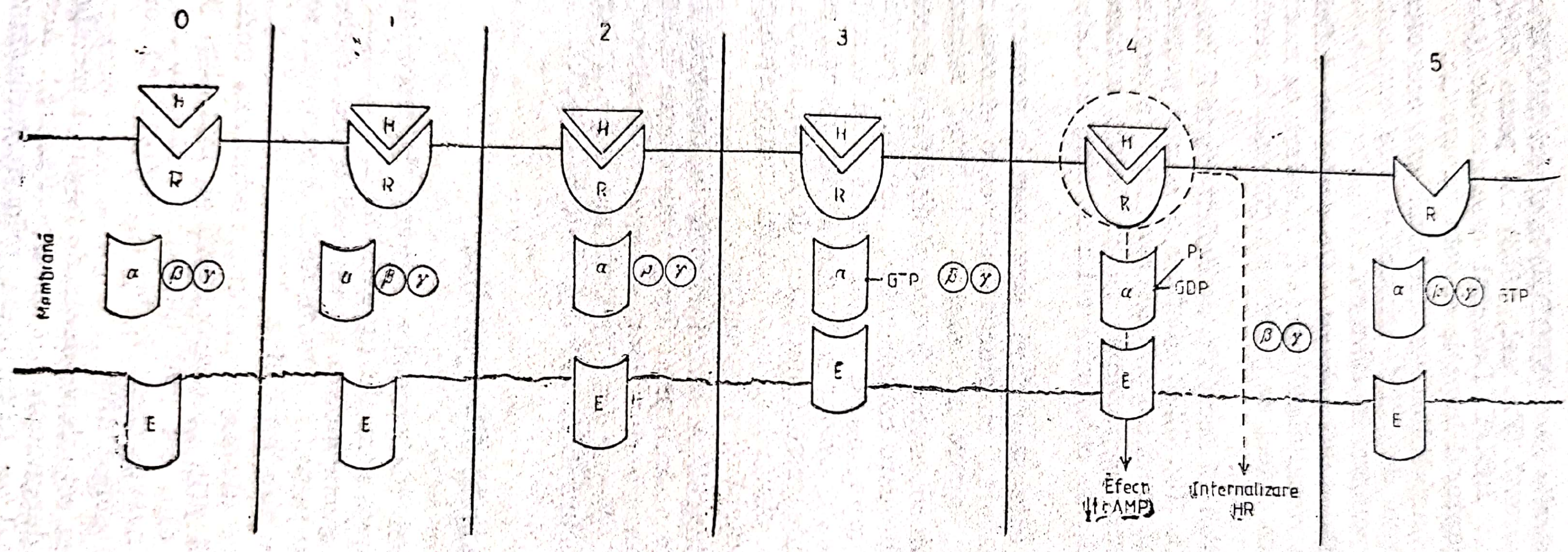


Fig. 32.6. Funcţionalitatea proteinelor membranare G (dependente de guanin-nucleotizi).

Proteinele G membranare (sau proteine reglatoare N) (vezi şi p. 331) sînt de două tipuri G_i şi G_s. Stimularea primei va avea acţiune inhibitorie asupra unităţii catalitice a adenilat ciclazei (notată E), stimularea celei de a doua va avea efecte stimulatoare asupra aceleiaşi enzime. Proteinele G sînt formate din trei subunităţi : α, β şi γ. În acţiunea membranară a unui ligand (hormon) (H) asupra receptorului specific (R) se disting mai multe etape (Pennington, 1987) ; 1. legare hormon-receptor ; 2. legare de complexul H–R a proteinei G, cu subunitatea α ; 3. legarea de α a GTP şi disocierea proteinei G în α-GTP şi β-γ, urmate de legarea α-GTP de efector (E) 4. generarea efectului : inhibitor prin G_i, stimulator, prin G_s, urmat de hidroliza GTP cu formarea de α-GDP şi P_i ; 5. refacerea complexului α-β-γ al proteinei G (G inactiv). Insulina stimulează proteina G, iar scăderea hormonului anabolic duce la scăderea subunităţii α (Gawler, 1987). G_i este legată de canalele de potasiu explicînd acţiunea de captare a K prin insulină.

(din forma a în b, activă) (invers, devin glicogenogenetice, cînd se defosfatează) (Belloiu, 1985). Astfel că *fosforilarea* (după excitarea prin al doilea mesager) *este o etapă esenţială în liza glicogenului* (fig. 32.7). Aceste enzime sînt dependente şi de raportul substrat/produs final, fiind stimulate de lipsa ATP şi de G-6-P.

Compusul chimic ce se formează în urma reacţiei de fosforilare şi hidroliză este glucozo-1-P. El urmează apoi calea G-6-P, prin intermediul unei fosfoglucomutaze.

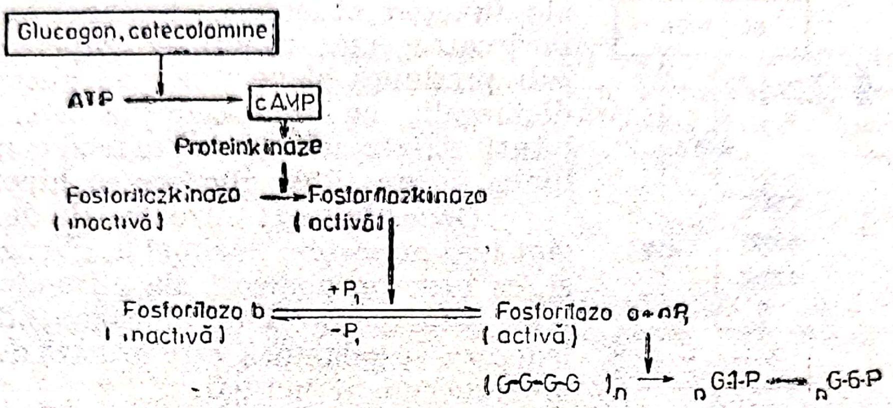


Fig. 32.7. Mecanismul glicogenolizei. ATP=adenozintrifosfat, cAMP = ciclicadenozinmonofosfat, P_i= fosfat anorganic (ionic), G = molecule de glucoză, G—1—P, G—6—P = glucozo-1, respectiv, 6 fosfat.

Mecanismul ruperii legăturilor complexe de glicogen necesită participarea unui întreg complex enzimatic. Din el fac parte, de fapt, trei enzime:

— *1—4 glucozidaza* scindează legătura 1—4 (fosforilaza „clasică"); activitatea necontrolată, crescută, numai a acestei enzime generează un glicogen anormal, fără legături 1 — 4, numai cu ramificări 1 — 6 la exterior;

— *oligo 1—4 → 1—4 glucantransferaza*, enzimă care permite acţiunea următoare;

— *amilo 1,6 glucozidaza* (enzima de deramificare), care scindează legătura 1 — 6, după ce aceasta a fost degradată de enzima mai sus amintită; urmare a activităţii ei, este formarea mai degrabă a glucozei şi nu a G-1-P.

Glicogenoliza se termină odată cu formarea G-6-P. Aici se intră în poziţia de pivot, unde G-6-P are multiple capacităţi de evoluţie, în funcţie de ţesut şi de predominanţa catabolică sau anabolică.

Fiziopatologia glicogenolizei

Tulburări ale acestor căi au fost frecvent puse în evidenţă (fig. 32.8). Ele s-au grupat sub denumirea de glicogenoze, manifestare comună clinică care semnifică acumularea de glicogen în ţesuturile în care acesta este cel mai frecvent folosit: ficat, rinichi şi muşchi. Însă termenul „glicogenoză" nu este adecvat. Din punct de vedere fiziopatologic există „glicogenoze" care nu reprezintă tulburări ale glicogenolizei ci aparţin altor căi metabolice (tipurile I, IV, VII). Mai mult, termenul „oză" presupune degenerescenţă, în timp ce afecţiunile respective prezintă numai acumulare de glicogen. Din acest punct de vedere ar fi mai corect să fie numite boli glicogen-acumulatoare sau de stocaj de glicogen (Howell, 1983).

Boala prin stocaj glicogenic tip II (glicogenoza generalizată sau boala Pompe) constă din acumularea de glicogen în lizozomii tuturor organelor, urmare a absenței α-1,4-glucozidazei, enzimă care scindează legătura 1,4 glicozidică, și care la pH acid lizozomal se numește maltază acidă. Boala, ereditară, se transmite autosomal recesiv. Consecințele anatomo-clinice ale funcției absente a maltazei acide sînt: încărcarea miocardului și ruperea fibrelor sub presiunea depozitelor de glicogen, cardiomegalie, cu hiposistolie; la nivelul musculaturii striate, miastenie; în mod caracteristic limba încărcată cu glicogen se hipertrofiază.

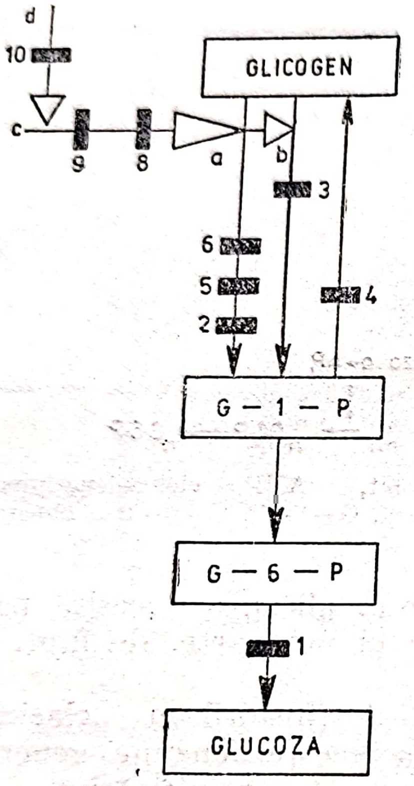


Fig. 32.8. Glicogenoliza și tulburările ei. a = 1, 4 glucozidaza, b = 1,6 glucozidaza, c = fosforilaza b kinaza, d=proteinkinaza A (cAMP dependentă), G—1—P = glucozo-1-fosfat, G—6—P= glucozo-6-fosfat; 1— 10 = boli prin stocaj de glicogen (glicogenoze) (vezi text), 7 = nu este figurat, apar ținînd tulburărilor de glucoliză, 11 = nu este figurat pentru că nu se cunoaște sediul leziunii.

Depozitele extralizozomiale de glicogen sînt însă accesibile enzimelor glicogenolitice, și, ca urmare, homeostazia glicemică nu suferă. Administrarea de glucagon, adrenalină, fructoză și galactoză este urmată de un efect hiperglicemiant normal.

Evoluția este inevitabilă spre moarte, (nu există tratament), care survine în primii doi ani de viață, prin insuficiență cardiacă și/sau infecții respiratorii, generate de hipotonia musculaturii toracice și a ineficienței mecanismelor de expectorație.

Recent (Hug, 1983) s-au descris două forme de evoluție complet diferită: a. infantilă (forma clasică) și b. la adolescent și adult, aparent benigne (distrofie musculară pe prim plan dar și hipertiroidism, proptosis și insuficiență ventilatorie; Barnes, 1993).

Boala prin stocaj glicogenic tip III (dextrinoza limită sau boala Cori-Forbes) constă din acumularea în ficat, mușchi, inimă etc. de polimeri de glucoză diferit organizați față de glucogenul celular; boala apare ca urmare a lipsei enzimei de deramificare (amilo-1,6-glucozidaza), care scindează legătura 1,6 a lanțului extern al glicogenului. Aspectul moleculei, care prezintă numai lanțuri laterale scurte, este cel obținut și experimental numai prin expunerea glicogenului la fosforilază, ce duce la apariția dextrinei: lanț glucozidic scurt, legat prin punți 1,4 blocate în intervalul dintre două legături 1,6.

Boala se transmite printr-o singură genă, după modalitatea autosomal recesivă. Manifestările clinice, deși mai puțin grave, amintesc de boala von Gierke: hepatosplenomiocardomegalie, accidente hipoglicemice și, mai rar, miopatie. Acidoza lactică este absentă, dar hiperlipidemia ușoară poate fi persistentă. Administrarea de glucagon à jeune nu este urmată de creșterea glicemiei; fenomenul apare cînd glucagonul este injectat însă post prandial, sugerînd că molecula de glicogen nou formată în cursul alimentației este rapid degradată. Spre deosebire de alte boli prin stocaj glicogenic, în boala Cori-Forbes administrarea de galactoză și fructoză este urmată de creșterea glicemiei, deoarece transformarea spre G-6-P și „exportul" glucozei decurg normal.

Boala este compatibilă cu o supraviețuire îndelungată, printr-un tratament dietetic adecvat : mese mici și dese. Simptomatologia se atenuează după vîrsta de 4 ani, persistînd doar ușoară hepatomegalie. Riscul de ateroame în această boală este redus.

Boala prin stocaj glicogenic tip V (glicogenoza musculară, boala McArdle) apare prin acumularea moderată a glicogenului exclusiv în mușchii striați, urmare a absenței fosforilazei din acest țesut. Pare probabil ca absența să fie urmarea defectului unei singure gene, cu transmitere autosomal recesivă. Consecința este durerea și rigiditatea musculară, chiar după un exercițiu fizic moderat și chiar în lipsa creșterii uzuale a concentrației plasmatice a acidului lactic.

Aceste efecte sînt datorate incapacității scindării legăturilor glicozidice 1,4 din molecula de glicogen. Ca urmare nu este eliberat esterul glucozo-1-P și glicogenoliza se blochează. Deoarece ATP (apărut pe seama glucolizei) este indispensabil relaxării musculare, mușchiul rămîne contractat. În condiții normale, acidul lactic și adenina, eliberate în cursul contracției musculare, determină vasodilatație locală, cu aport crescut de oxigen și glucoză. Deși acidul lactic nu apare în mușchiul cu „glicogenoză" de tip V, vasodilatația locală după efort este inexplicabil de mare. Ea este însoțită de creșterea permeabilității de membrană a fibrelor musculare și de eliberare în plasmă de aldolază și creatinfosfokinază. De asemenea apare, uneori, mioglobulinurie de efort. În schimb, oGTT, glucagon TT și adrenalin-TT decurg normal, deoarece fosforilaza hepatică este prezentă iar fosforoliza glicogenului hepatic este cantitativ normală.

Boala apare între 20 și 30 ani, uneori la vîrste mai înaintate, fiind astfel mai rar diagnosticată ca atare. Administrarea de metaboliți intermediari ai glucolizei (glucoză, fructoză), ca și creșterea glicemiei, după administrare de glucagon, facilitează efectuarea unui efort fizic moderat.

Boala prin stocaj glicogenic tip VI (glicogenoza hepatică, boala Hers) constă în acumularea glicogenului exclusiv în ficat. Lipsa activității fosforilazei hepatice face ca boala să se manifeste ca o formă oligosimptomatică a glicogenozei I. Hepatomegalia izolată apare în primul an de viață ; defectul enzimatic poate fi identificat și în leucocite. Transmiterea ereditară a afecțiunii pare a fi de tip dominant.

Consecința defectului enzimatic este scăderea moderată a glicemiei à jeune, compensată parțial prin gluconeogeneză. Glicogenoliza este redusă, prin absența secundară a fosforilazei, din cauza dereglării mecanismului de activare, posibil prin defect de fosforilazkinază. Răspunsul hiperglicemic la administrarea de glucagon sau adrenalină este, prin urmare, redus. Administrarea de galactoză produce creșterea normală a glicemiei. Nu există creșteri ale lactacidemiei.

Prognosticul bolii, în forma pură, este relativ bun ; cînd se asociază și alte enzimopatii, el poate fi rezervat.

Boala prin stocaj glicogenic tip VIII apare prin deficitul funcției fosforilaz-kinazei hepatice. În aceste condiții activitatea normală a fosfatazei nu se mai poate desfăşura, astfel că există o uşoară acumulare de glicogen la nivelul ficatului, cu hepatomegalie. Răspunsul la stimularea cu glucagon pare însă normal, fapt exploatat terapeutic (administrări cronice de glucagon care diminuă hepatomegalia). Transmisia se face X-lincat. Uneori, după efort prelungit, poate exista hipoglicemie uşoară. În evoluţie frecvent apare involuţie cerebrală.

Boala prin stocaj glicogenic tip IX pare a fi o formă a celei anterioare ; defect de fosforilazkinaza b. Hepatomegalia este marcată, răspunsul la catecolamine şi glucagon normal. Evoluţia este spontană spre remisiune : hepatomegalia poate dispare la adult (Hug, 1983).

Boala prin stocaj glicogenic tip X apare prin lipsa activităţii proteinkinazei (A)-dependentă de cAMP în muşchi (poate şi în ficat) (Hug, 1983). Se manifestă cu hepatomegalie marcată fără răspuns la glucagon (a fost descrisă într-un singur caz) (vezi şi hipoglucagonismul, Pereţianu 1985).

Boala prin stocaj glicogenic tip XI, este o entitate clinică cu hepatomegalie, prin acumulare de glicogen, cu blocare importantă în creştere (la 12 ani pare ca de 6 ani), rahitism, fără tulburarea GH, cu aminoacidurie, galactozurie, glucozurie. Evoluţia postpubertară este favorabilă : creşte înălţimea şi scade hepatomegalia.

Cauza afecţiunii nu este cunoscută, deşi au fost testate toate enzimele glicogenolizei (Hug, 1983).

Formarea G-6-P (G-1-P) din alte oze

Trei sînt hexozele care pot genera glucoză în organismul uman : fructoza, manoza şi galactoza (fig. 32.9). Ele pot fi folosite intracelular numai după penetraţia prin membrane, proces asemănător cu cel prin care trece şi glucoza : trecerea membranelor este condiţionată de fosforilare prin intermediul unor kinaze (dependente şi ele de raportul metabolic fosforilant — PIKES).

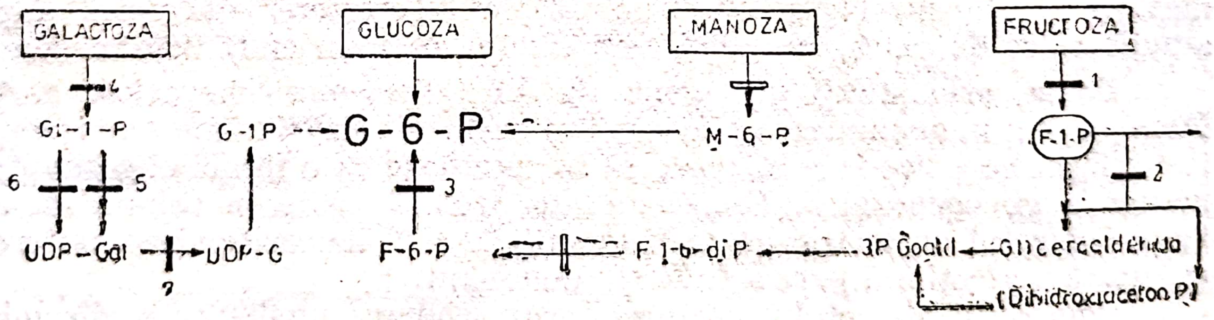


Fig. 32.9. Tulburările formării glucozo -6- fosfatului (G—6—P) din hexoze.
1 : fructokinaza, fructozemia esenţială, 2 : fructozo 1-fosfat aldolaza, intoleranţa ereditară la fructoză, 3 : fructozo 1,6 difosfataza, deficitul F, 1, 6 diP vezi la gluconeogeneza din material neglucidic, 4 : galactokinaza, galactozemia, 5 : UDP-galactozpirofosforilaza, galactozemie, 6 : galactoz-1-P-uridiltransferaza, galactozemie, 7 : UDP-glucozo-4-epimeraza (izomeraza), galactozemie. Blocarea de la G—6—P la G (boala von Gierke) aparţine altei căi metabolice (p. 88).
Blocarea de la F—6—P la F—1,6 di P aparţine altei căi metabolice (p. 83).

Fructoza este fosforilată (F-1-P) pentru ca, prin intermediul dihidroxiacetonfosfatului, să intre pe calea inversă glucolizei la nivelul F-1,6-diP, de unde, datorită unei fosfataze (F-1,6 diP-aza) şi a unei izomeraze, să ajungă în G-6-P. Fructoza este rapid metabolizată la nivel adipos, muscular şi cerebral, după ce a fost transformată în glucoză (G-6-P).

Galactoza ajunge să fie folosită pentru formarea glucozei prin: fosforilare (galactokinază), legare de UDP, în prezenţa galactozo-1-P-uridiltransferaza sau a UDP-galactozpirofosfataza, şi izomerizarea galactozei legată de UDP. Se formează astfel UDP-glucoză care trece rapid în G-6-P.

Manoza, prin manokinază (care pare a fi aceeaşi enzimă ca hexokinaza) intră în celule, fosforilată în poziţia 6, pentru a deveni, prin izomerizare, G-6-P.

Fiziopatologie

S-au identificat numeroase situaţii în care trecerea de la oze la glucoză este deficitară (Graber, 1983 a, Hug, 1983, Howell, 1985 a, b, c). Clinic, aceste situaţii se însoţesc de acumulare de produşi în amonte, în funcţie de deficit, la nivel sanguin sau la nivel urinar.

Fructozuria/fructozemia esenţială este urmarea absenţei fructokinazei, enzimă ce se găseşte numai în ficat, rinichi şi intestin. Ca urmare penetraţia fructozei în celule este diminuată, astfel că fructoza creşte în mediile extracelulare, în special în urină. Afectarea autosomal recesivă pare a nu afecta şi absorbţia fructozei la nivel intestinal. Afecţiunea este benignă; nu se descriu leziuni organice legat de această condiţie, care nici nu necesită tratament.

Intoleranţa ereditară la fructoză apare ca rezultat al blocării sau lipsei de fructozo-1-fosfat-aldolază, complex enzimatic care generează F-1,6 diP pe două posibile căi: prin gliceroaldehidă şi 3-P-gliceroaldehidă sau prin dihidroxiacetonfosfat. Boala este transmisă autosomal recesiv şi poate fi evidenţiată la orice vîrstă. (De altfel a fost prima dată identificată la adult). Din acest punct de vedere pot fi descrise forme la adult, relativ benigne (uşoară greaţă, vomă) şi forme la copii, cu evoluţie, cîteodată, extrem de brutală: vomă, tulburări cerebrale, comă, hipoglicemie, nanism, convulsii, hepatomegalie, cu sau fără ciroză, albuminurie şi sindrom Fanconi, icter, acidoză lactică.

Patogenia bolii este explicată prin acumularea în celule a F-1-P, în ţesuturile care folosesc predominant fructoza. Diagnosticul se face prin proba de toleranţă la fructoză, în care, după administrarea fructozei, se produce hipoglicemie marcată şi hipofosfatemie, hipokaliemie şi hiperuricemie. Acumularea de F-1-P inhibă retroactiv fructokinaza, astfel fiind explicată fructozuria.

Tratamentul de eliminare din alimentaţie a fructozei (fructe, miere) este eficient şi duce la sindromul de „dinţi frumoşi".

Galactozemia este termenul generic prin care se evidenţiază creşterea galactozei în sînge. Sub această manifestare de laborator se găsesc două tipuri de sindroame clinice şi patru tipuri de leziuni biochimice (Beutler, 1985; Graber, 1983 a) (fig. 32.9).

Galactozemia clasica (AR) (Lestradet, 1971 a) constă în acumularea de Gal-1-P în celule şi prezenţa de galactoză în umori. Afecţiunea poate apare prin lezarea complexelor enzimatice care fac trecerea de la Gal-1-P a UDP-glucoză, astfel că, din punct de vedere biochimic, această formă de boală are trei subtipuri. Manifestările clinice sînt comune: vomă, diaree, dezvoltare anormală a staturii (nanism) şi a ficatului (hepatomegalie, icter), hemoliză, ascită, cataractă. Forma de deficit în UDP-4 pimeraza se manifestă de cele mai multe ori benign (Beutler, 1985).

Manifestările clinice apar extrem de precoce, dat fiind faptul că alimentaţia sugarului are cantităţi foarte mari de galactoză (conţinută în lapte). Cîteodată se observă acidoză metabolică hipercloremică, sindrom Fanconi. Patogenia bolii este explicată prin acumularea de G-1-P şi galcitol (dulcitol), un polialcool derivat din Gal. Tratamentul este eliminarea Gal din alimentaţie.

În unele cazuri supravieţuirea din primii ani de viaţă, generează căi metabolice secundare/accesorii de metabolizare a Gal: oxidarea directă în ficat în galactolactonă → galactonat → acid betacetogalactonic → → xiluloză → CO_2.

Galactozemia prin lipsa galactokinazei (AR) este o afecţiune descrisă în aprox. 25 familii. Această afecţiune nu duce la acumularea de Gal intracelular ci numai extracelular (sînge, urină). Singura manifestare mai precoce de boală este cataracta (probabil datorată hiperosmolarităţii umorilor).

Intoleranţa la galactoză este manifestatrea lipsei preluării Gal la nivelul mucoasei intestinale. Boala este identică cu intoleranţa la glucoză (p. 65).

Formarea G-6-P din material neglucidic. Gluconeogeneza *

Menţinerea homeostaziei glicemice pare a fi o funcţie extrem de veche filogenetic. Pentru menţinerea normală a glicemiei, pentru un consum normal (numai SNC foloseşte 6 g/h glucoză) (Kraus-Friedman, 1984) multe substanţe neglucidice din organism sînt îndreptate spre glucogeneză. Ele pot fi împărţite în mai multe grupe:

— acidul lactic, piruvic şi oxalacetic;

— aminoacizii, din care alanina contribuie cu aprox. 30% la gluconeogeneză;

— acizii graşi, prin acetil- şi propionil CoA, şi glicerolul, prin gliceroaldehidă, care constituie al doilea element cantitativ în gluconeogeneză;

— acidul citric, fumaric, succinic, cetoglutaric, prin generarea de oxalacetic în ciclul Krebs.

Fiziologie

Calea princeps este **calea inversă glucolizei** (Fig. 32.10) (glucoliza la p. 81), în care două enzime posedă o reglare inversă; este vorba de F-1,6, di fosfataza (*vs.* fosfofructokinaza) şi fosfoenolpiruvat carboxikinaza

---

* Termenul corect este *gluconeogeneza* şi nu *neo*glucogeneza sau (mai rău) neoglicogeneza.

(*vs* piruvatkinaza) care sînt stimulate de glucagon şi inhibate de insulină (Kraus-Friedman, 1984). Etapa G-6-P → glucoză este studiată la altă cale (p. 87).

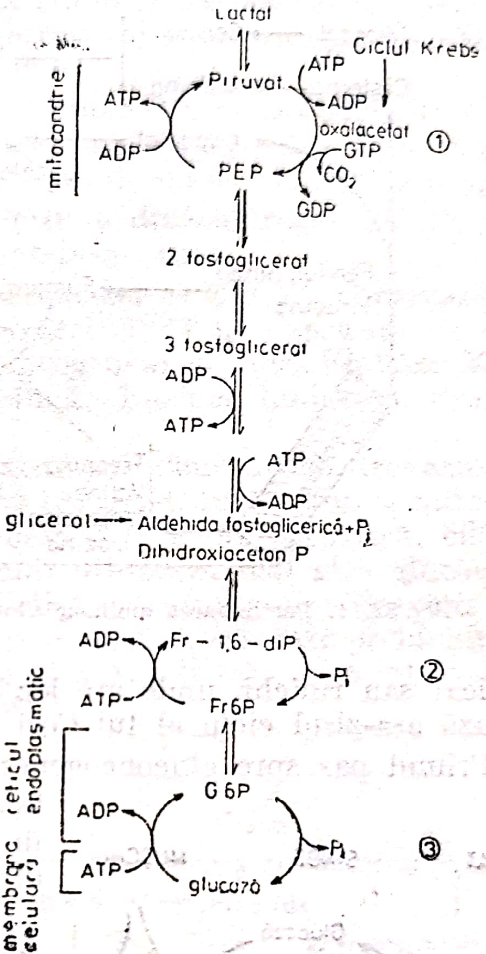

Lactat
Ciclul Krebs
mitocondrie
ATP
ADP
Piruvat
ATP
ADP
oxalacetat
GTP
CO_2
GDP
PEP
①
2 fosfoglicerat
3 fosfoglicerat
ADP
ATP
ATP
ADP
glicerol
Aldehida fosfoglicerică+P_i
Dihidroxiaceton P
ADP
ATP
Fr – 1,6 – diP
P_i
Fr6P
②
reticul endoplasmatic
membrana celulară
G 6P
ADP
ATP
P_i
glucoză
③

Fig. 32.10. Gluconeogeneza din lactat. 1,2,3= cele trei enzime diferite de calea glucolizei(vezi şi p 81).

Rolul de *pivot în gluconeogeneză* este deţinut de complexul piruvat-oxalacetat. Spre el converg atît lactatul (spre piruvat) cît şi aminoacizii (spre oxalacetat). Tot prin oxalacetat converg spre gluconeogeneză produsele ciclului Krebs, în care debuşează majoritatea aminoacizilor (fig.32.11).

Gluconeogeneza este un proces predominant hepatic; actualmente este dovedit că şi rinichiul participă în gluconeogeneză cu aprox. 30% (Kraus-Friedman, 1984). Gluconeogeneza din lactat generează aprox. 50 g glucoză/zi. Procesul este activat în condiţiile în care unele ţesuturi (musculatura, în special) lucrează în condiţii de anaerobioză sau pH scăzut (creştere mai ales a H^+ intracelular), şi în care trecerea piruvatului în ciclul acizilor tricarboxilici nu este posibilă. O altă situaţie care activează gluconeogeneza este creşterea activităţii anumitor ţesuturi mari consumatoare preferenţial de glucoză (ţesutul nervos, eritrocitul).

În aceste condiții acidul piruvic, rezultat al glucolizei locale se transformă în acid lactic sub cataliza lacticdehidrogenazei (preluînd de la NADH un H) (Fig. 32.16). Acidul lactic părăsește țesuturile și se îndreaptă spre ficat sau rinichi, unde are loc conversia în glucoză. Aceste reacții formează așa-zisul ciclu al lui Cori (fig. 32.12).

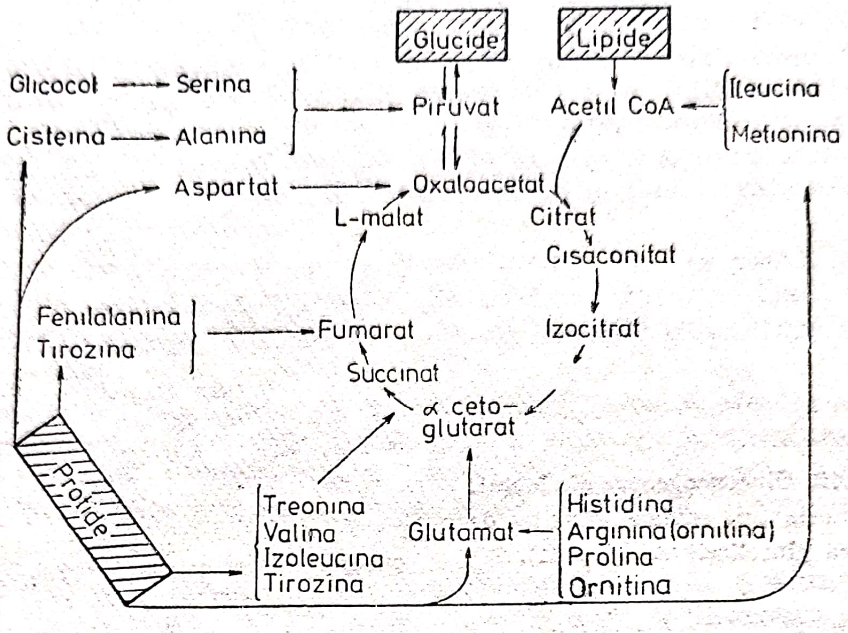

Glucide
Lipide
Glicocol
Serina
Cisteina
Alanina
Piruvat
Acetil CoA
Ileucina
Metionina
Aspartat
Oxaloacetat
L-malat
Citrat
Cisaconitat
Fenilalanina
Tirozina
Fumarat
Izocitrat
Succinat
α ceto-glutarat
Protide
Treonina
Valina
Izoleucina
Tirozina
Glutamat
Histidina
Arginina (ornitina)
Prolina
Ornitina

Fig. 32.11. Participarea aminoacizilor la gluconeogeneză și ciclul Krebs.

Primul pas spre gluconeogeneză, odată cu intrarea acidului lactic în celule, este retransformarea lactatului în piruvat, sub influența lactic dehidrogenazei (LDH).

Procesul intim prin care **piruvatul reușește să fie îndreptat pe calea inversă glucolizei** este foarte complex * și presupune mai multe treceri prin membranele celulare, pentru că anumite procese au loc numai în mitocondrie, altele producîndu-se în citoplasmă sau microsomi :

1. piruvatul trece din citoplasmă (microsomi) în mitocondrie, prin cataliza unui sistem de transport strict specific (Kraus-Friedman, 1984);

2. sub influența piruvat carboxilazei și a unui CO_2 se transformă în

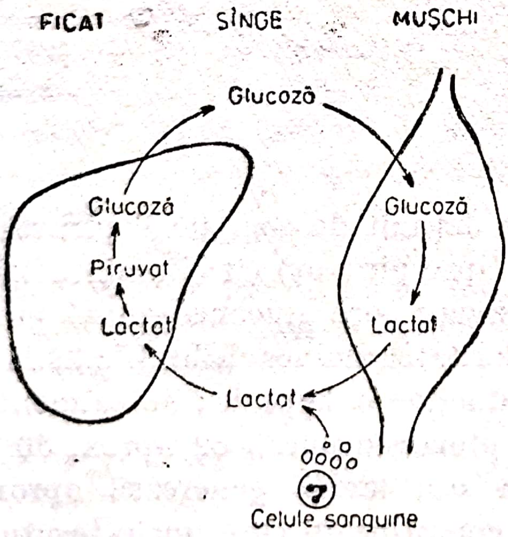

FICAT
SÎNGE
MUȘCHI
Glucoză
Glucoză
Piruvat
Lactat
Glucoză
Lactat
Lactat
Celule sanguine

Fig. 32.12. Ciclul Cori (al lactatului).

---

* Reacția de decarboxilare a acidului piruvic în acetil (-CoA), fiind ireversibilă, nu este posibilă o cale inversă, mai ales că nici carbonii acizilor grași nu au capacitatea de a trece din acetat în piruvat.

oxalacetat. Astfel, sub acţiunea carboxilazei piruvice, acetil CoA şi Mg^{++}, funcţionînd ca activatori, reacţia este enegetic posibilă, prin descompunere de ATP : piruvat $+ CO_2 +$ ATP (GTP) $\xrightarrow[Mg]{Ac-CoA}$ oxalacetat + + ADP (GDP) + P_i. Reacţia ireversibilă a transformării directe a piruvatului în PEP este ocolită şi glucogeneza pe calea Emden-Mayerhoff, parcursă antidromic, devine posibilă.

3. Oxalacetatul nu are trecere liberă din mitocondrie în citoplasmă. În aceste condiţii, el este transformat în malat, (mai ales, dar şi în aspartat), care poate trece prin membrana mitocondrială (liber, transport specific?);

4. În citoplasmă, malatul, prin malicdehidrogenază (şi, eventual, aspartatul) este transformat în oxalacetat, care

5. În prezenţa PEP carboxikinazei (PEPCK) eliberează CO_2 şi devine fosfoenolpiruvat. Reacţia ireversibilă a transformării directe a piruvatului în PEP este ocolită şi glucogeneza, pe calea Embden-Mayerhoff, parcursă antidromic, devine posibilă. Enzima limitantă tisulară este PEPCK.

De menţionat că PEPCK există sub două forme (izoenzime): citoplasmatică şi mitocondrială (fig. 32.13) (Hod, 1986). Forma mitocondrială intervine mai ales în gluconeogeneza din lactat (hepatică, ciclul Cori), în timp ce forma citosolică (renală) utilizează mai ales gluconeogeneza din aminoacizi (alanină, ciclul Felig). Ficatul poate dezvolta PEPCK citosolică numai în condiţii patologice : diabet, starvare prelungită. Aceste enzime sînt diferit codificate (nu sînt modificate translaţional) şi sînt sintetizate independent una de alta.

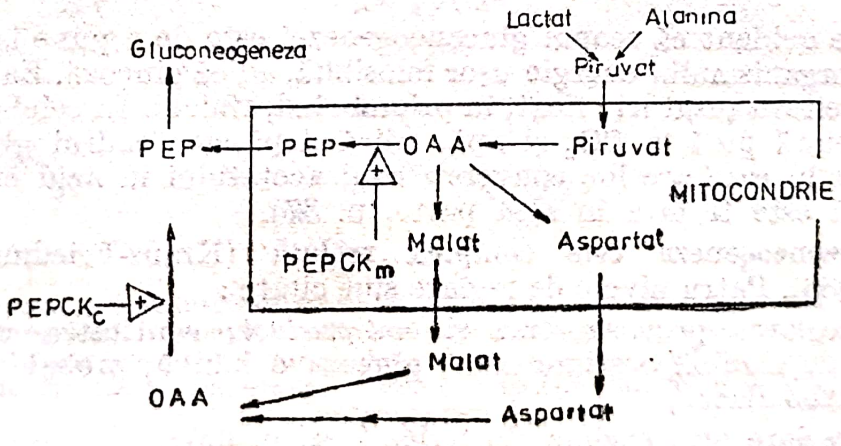


Fig. 32.13. Reacţii în gluconeogeneză ce implică izoenzimele mitocondrială (m) şi citoplasmatică (c) fosfoenolpiruvat carboxikinaza (PEPCK). OAA = acid oxalacetic, PEP = fosfoenolpiruvat.

În etapele trecerii de la F-1,6-diP la F-6-P şi a glucozo-6-P la glucoză intervine cîte o fosfatază specifică pentru defosforilarea esterilor respectivi. Biosinteza din lactat comportă, pînă la etapa de triozo-P, scindarea a 3 legături P, ceea ce înseamnă că pentru o moleculă de glucoză neoformată sînt necesare 6 mol P. Glucoliza în anaerobioză se va solda în acest caz cu un beneficiu net doar de 2 P. Ca biosinteză de novo, gluconeogeneza din lactat costă prea mult pentru a fi energetic rentabilă.

Cea mai mare parte din glucoza neoformată ia naştere însă din aminoacizi, tot în ficat şi rinichi. În general, toţi aminocizii care se pot transforma în oxalacetat sînt glucoplastici (tabelul 32.II). De aceea, din punct de vedere, cantitativ, gluconeogeneza implică mai ales catabolism protidic. Ea necesită, de asemenea, un disponibil de NAD oxidat. Procesul gluconeogenetic (mai corect ar fi piruvicogenetic) din aminoacizi se petrece tot în mitocondrii. Admisia aminoacizilor în mitocondrie pare a fi şi ea dependentă de un mecanism de transport (transportori) specific (Kraus-Friedman, 1984).

Tabelul 32.II

Capacitatea gluconeogenetică a aminoacizilor

Glucoformatori	Facultativ glucoformatori	Cetoformatori	Nongluconocetoformatori
Alanină Acid aspartic Arginină Acid glutamic Glicocol Histidină Prolină Hidroxiprolină Serină Treonină Valină Lizină	Cisteină Cistină Fenilalanină Tirozină Metionină	Leucină Lizină	Triptofan I-Leucină

Este evident că scopul gluconeogenezei este de a pune la dispoziţia celulelor organismului energie uşor folosibilă, adică glucoză. Ea se produce numai în cîteva ţesuturi : ficat, în primul rînd, rinichi. În celelalte glucoza este disociată pînă la CO_2 şi apă, adică depăşeşte cadrul glucolizei, în momentul în care are loc conversia oxal acetatului în acid citric (Calea respectivă este tratată în altă parte, p. 87).

Gluconeogeneza este complex reglată (Kraus-Friedman, 1984; Pilkis, 1986). Patru nivele de reglare sînt citate :

— reglarea prin substrat şi *end-product;* cantitatea crescută de lactat şi de alanină o stimulează; glucoza o inhibă, probabil la nivelul piruvatcarboxilazei ;

— reglare prin enzime alosterice (vezi p. 62);

— reglarea prin enzimele cheie (PIKES), prin modificarea proteinelor legate în special de procesele de fosforilare şi defosfatare (Belloiu, 1974);

— prin inducţia de proteine; acest tip de reglare se numeşte *long term* în timp ce primele trei sînt de durată scurtă.

Cel mai important rol pare să-l deţină sistemul PIKES, sistem puternic influenţat de hormoni. Majoritatea hormonilor au impact hepatic şi deci modifică şi gluconeogeneza (vezi şi Pereţianu, 1985); mai importanţi, cu efect specific hepatic (fiind hormoni portali) sînt glucagonul şi insulina. Glucagonul stimulează sistemele fosforilante, deci stimulează gluconeogeneza, în timp ce insulina inhibă fosforilările și stimulează sistemele defosfatante, deci stimulează glucogenogeneza. Acțiunea lor se produce asupra enzimelor cheie (PIKES) (fig. 32.14) (vezi și p. 63). Modificarea raporturilor dintre acești hormoni (în diabetul zaharat) generează tulburări ample ale metabolismului glucidic, proteic și lipidic.

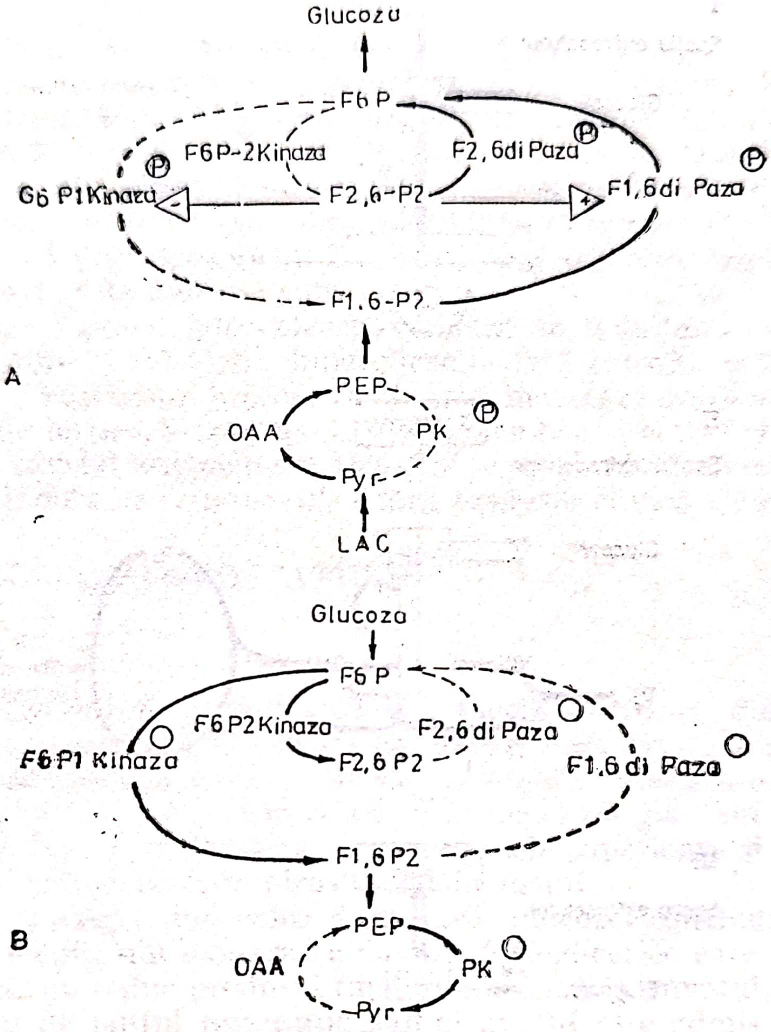

Glucoza
F6 P
F6P-2Kinaza
F2,6di Paza
Ⓟ
Ⓟ
Ⓟ
G6 P1Kinaza
F2,6-P2
F1,6di Paza
F1,6-P2
A
PEP
OAA
PK
Ⓟ
Pyr
LAC
Glucoza
F6 P
F6 P2 Kinaza
F2,6 di Paza
F6 P1 Kinaza
F2,6 P2
F1,6 di Paza
F1,6 P2
B
PEP
OAA
PK
Pyr

Fig. 32.14. Reglarea fosforilantă/defosforilantă (prin glucagon/insulină) la nivelul A, gluconeogenezei și B, glucolizei. A = fosforilarea enzimelor (prin cAMP glucagon-dependentă) F—2,6—diP-aza și F—1,6 diP-aza imprimă activarea căilor metabolice în timp ce fosforilarea PK (proteinkinazelor) o inhibă; B = efectul este invers prin defosforilarea insulin-dependentă (pentru alte amănunte vezi și p. 63).

Fiziopatologia gluconeogenezei

Dat fiind faptul că gluconeogeneza este un proces esențial în repartizarea energiei ușor utilizabile între țesuturi (Fig. 32.15), mai ales în efort, și dat fiind multiplele legături pe care le are cu metabolismele proteic și lipidic, multe afecțiuni ale numeroaselor căi ce converg și spre gluconeogeneză o afectează mai mult sau mai puțin, mai direct sau mai indirect (vezi tulburări aminoacizi, ale oxidării acizilor grași). De asemeni parte din hexoze, fructoza în special, pot intra pe cale gluconeogenezei; astfel că alterări ale metabolismului acestora (p. 73) generează tulburări în gluconeogeneză.

Vor fi descrise mai jos numai defectele legate intrinsec de căile gluconeogenezei, de calea clasică, datorate lipsei de enzime pe aceasta.

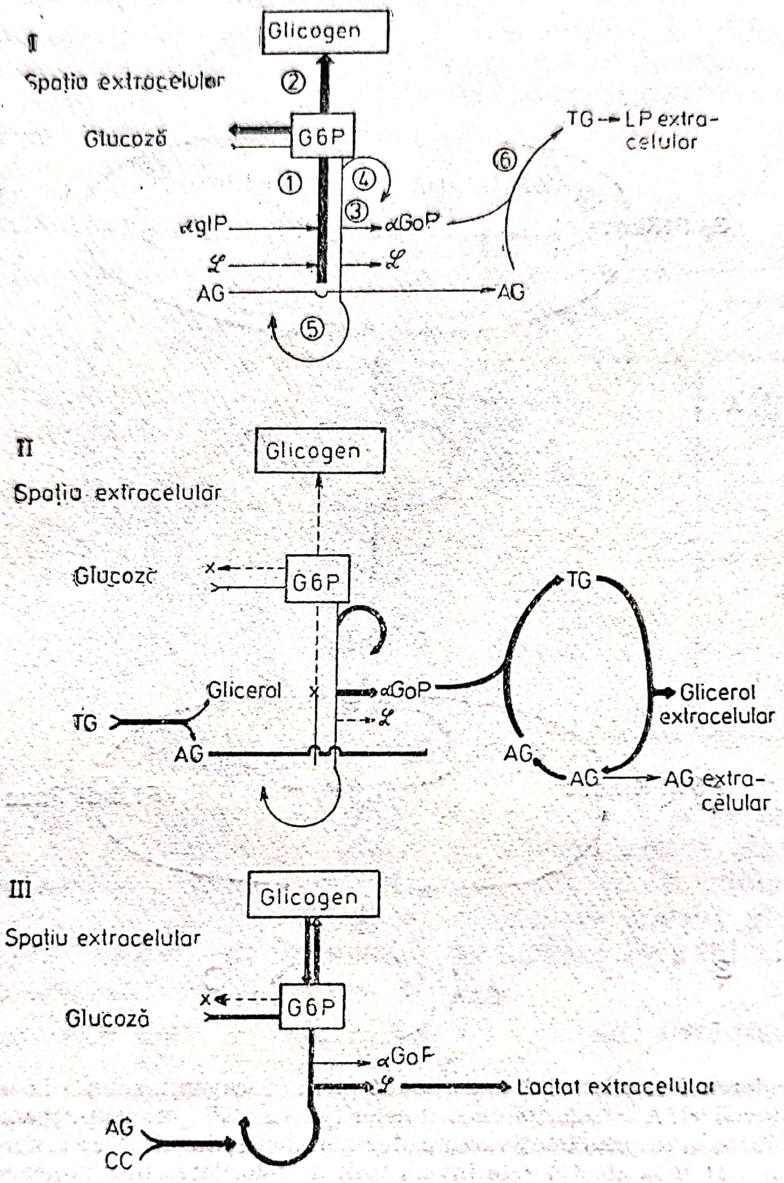

I
Glicogen
Spațiu extracelular
②
Glucoză
G6P
TG → LP extra-celular
⑥
①
④
③
αglP
αGoP
ℒ
ℒ
AG
AG
⑤
II
Glicogen
Spațiu extracelular
Glucoză
x
G6P
TG
Glicerol
x
αGoP
ℒ
TG
AG
Glicerol extracelular
AG
AG
AG extra-celular
III
Glicogen
Spațiu extracelular
x
Glucoză
G6P
αGoP
ℒ
Lactat extracelular
AG
CC

Fig. 32.15. Rolul țesuturilor cu pondere importantă în folosirea și stocarea energiei în organism. Relația cu gluconeogeneza. I, Ficat, II, Adipocit, III, Mușchi striat. 1, gluconeogeneza: preferențială în ficat; 2, glicogenogeneza: preferențială în ficat și mușchi; 3, glucoliza: cale energetică majoră a mușchiului; 4, șuntul pentozic: dezvoltat în ficat și adipocit; 5, ciclul Krebs: cale energetică majoră în mușchi; 6, triacilglicerologenză (lipogeneză): caracteristică majoră a țesutului adipos; AG, acizi grași, TG, triaciligriceroli (trigliceride), αGoP, alfa-glicerofosfat, LP, lipoproteine, CC, corpi cetonici, *L*, lactat, G—6—P, glucozo 6 fosfat; Linia groasă indică cale majoră, linia subțire indică cale minoră (~25%), linia punctată indică cale metabolică blocată, sau foarte slab utilizată (<3%).

Deficitul de fructozo 1,6 di fosfatază se manifestă prin hipoglicemie marcată, frecvent glicemia sub 1,1 mmol/l (10 mg/dl), hepatomegalie, acidoză (acetil CoA crescut) metabolică severă (pH des < 7,15). (Lestradet, 1978). Administrarea de substanțe glucoformatoare (fructoză, glicerol) duce la acumularea de trioze, acid lactic și acetonă. Din contra, administrarea de glucoză este benefică. Deși deficitul a fost descris singular, la nivel hepatic (steatoză), prin identitatea imunochimică se pare că și activitatea F-1,6-diP-ază renală este perturbată.

Acest deficit aparține în acelaș timp și defectelor de formare a glucozei din fructoză (p. 73).

Deficitul de piruvatcarboxilază, congenital sau dobîndit (prin absența de biotină și tiamină) se manifestă prin cetoză și acidoză, hiperpiruvicemie și hiperlactacidemie, hiperalaninemie (prin incapacitatea de a intra în gluconeogeneză). Boala seamănă (identitate ?) cu encefalomielopatia necrozantă subacută infantilă Leigh : hipotonie generalizată și sindrom psihomotor. Patogenia este legată de imposibilitatea trecerii Pyr la OAA și blocarea căii acetil CoA spre ciclul Krebs în ficat (cu steatoză !). Boala, autosomal recesivă, este mortală sub 1 an.

Deficitul de fosfoenolpiruvatcarboxikinaza se manifestă cu hiperlactacidemie (crește ciclul Cori), hiperglicemie fără cetoză, pentru că se formează OAA. Postpartum precoce se observă încărcare grasă a ficatului.

Deficitul de lacticdehidrogenază (LDH) nu a fost descris decît ca defect localizat la nivelul eritrocitelor. Defectul se prezintă autosomal recesiv ca o boală „de laborator" *(trouvaille)* fără expresie clinică (Moya, 1985).

CĂILE GLUCOZO-6-FOSFATULUI

Glucoliza *

Calea Embden—Mayerhoff-Parnas (glucoliza) constă dintr-un șir de reacții oxidative similare în celulele animale și vegetale (tabelul 32. III, fig. 32. 16). Deși reacții oxidative, ele sînt posibile în absența oxigenului. Glucoliza este pînă la un punct identică cu fermentația glucozei sub influența drojdiei de bere și se sfîrșește, la organismele superioare și la cele în anaerobioză, cu transformarea piruvatului în lactat.

În prezența oxigenului, calea degradării glucozei continuă : cei doi atomi de H proveniți din oxidarea aldehidei fosfoglicerice care evoluează spre fosfoglicerat nu reduc produsul final al glucolizei (piruvatul) în lactat, ci sînt acceptați de lanțul respirator, iar piruvatul este admis în lanțul acizilor tricarboxilici. Fenomenul de inhibare a fermentației prin Oxigen (aerare), care duce la inapariția acidului lactic a fost denumit „efect Pasteur".

Bilanțul energetic al glucozei este extrem de redus. În cursul ei se consumă 2 mol de ATP și se formează 4 mol de ATP și 2 mol de NAD. În total 8 mol de ATP, aprox 60000 cal/mol glucoză.

Glucoliza intracelulară începe de fapt la nivelul G-6-P, nu la cel al glucozei (!).

Glucoliza se termină cu formarea piruvatului. Acest compus intermediar, care nu aparține glucidelor are posibilitatea să participe la diferite alte reacții în organism, căi care sînt stimulate de necesitățile de energie, precum și de diferiți factori de reglare și patologici.

---

* Termenul corect este gl*u*coliza și nu gl*i*coliza, pentru că se scindează gl*u*coza și nu gl*i*coza. Racțiile legate de gl*icogen* sînt gl*icogeno*liza și gl*icogeno*geneză.

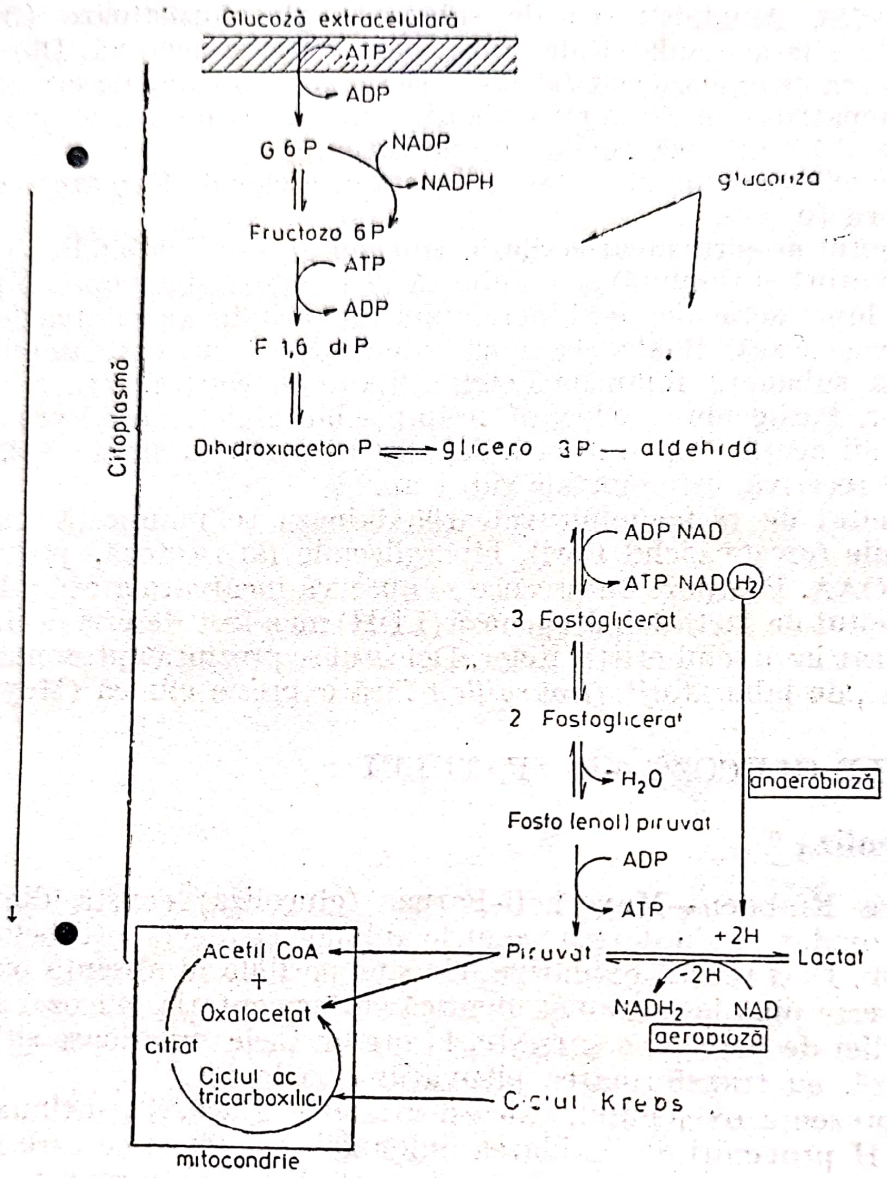

Glucoză extracelulară
ATP
ADP
G 6 P
NADP
NADPH
glucoliza
Fructozo 6 P
ATP
ADP
F 1,6 di P
Citoplasmă
Dihidroxiaceton P
glicero 3 P — aldehida
ADP NAD
ATP NAD(H2)
3 Fostoglicerat
2 Fostoglicerat
H_2O
anaerobioză
Fosto (enol) piruvat
ADP
ATP
+2H
Piruvat
Lactat
-2H
$NADH_2$
NAD
aerobioză
Acetil CoA
+
Oxalocetat
citrat
Ciclul ac tricarboxilici
Ciclul Krebs
mitocondrie

Fig. 32.16. Glucoliza și relația cu ciclul Krebs.

Căile piruvatului pot fi împărțite în :

1. decarboxilarea oxidativă (tabelul 32. IV), în urma căreia se produce intrarea piruvatului în ciclul Krebs, sub formă de acetil cu formarea de energie ;

2. conversia piruvatului în glucoză, inversul glucolizei, ce aparține căii de gluconeogeneză. Aceasta are două (trei) enzime cheie, limitante, diferite, astfel că reacțiile glucolizei și gluconeogenezei sînt diferit stimulate (vezi p. 74) ;

3. transformarea în acid lactic prin preluarea H de la NADH format în cursul glucolizei. Procesul este încadrat în ciclul Cori și folosește, și el, gluconeogenezei ;

Tabelul 32.III

Glucoliza

Nr.	Reacţie	Substrat	Produs	Catalizator
1.	Izomerizare	G—6—P	F—6—P	Fosfohexoizomeraza=fosfohexomutaza
2.	Fosforilare	F—6—P	F—1,6—di P	fosfofructokinaza (FFK) (vezi şi fig. *32.17.*)
3.	Scindare	F—1,6—diP	P-dioxiacetona+3P gliceraldehida	—F-1,6-diP-liaza= aldolaza — triozofosfat izomeraza
4.	Fosforilare oxidoreductivă	3P-gliceroaldehida	ac. 1-3—diPgliceric	fosfogliceroaldehid-dehidrogenaza, coenzima NAD
5.	Transfer al legături ~P	ac. 1-3-diPgliceric	ac. 3Pgliceric	3Pglicerokinaza (Mg^{2+}-dependentă)
6.	Izomerizare	ac. 3Pgliceric	ac 2Pgliceric	—2-3 diPgliceratmutaza —2—3 diPglicerat fosfataza 2—3. diPgliceric are rol de coenzimă; ciclul Rappaport-Luebering
7.	Dehidratare	ac. 2 P-gliceric	ac. P enolpiruvic	enolaza
8.	Transfer	ac.Penolpiruvic	ac. piruvic	piruvatkinaza

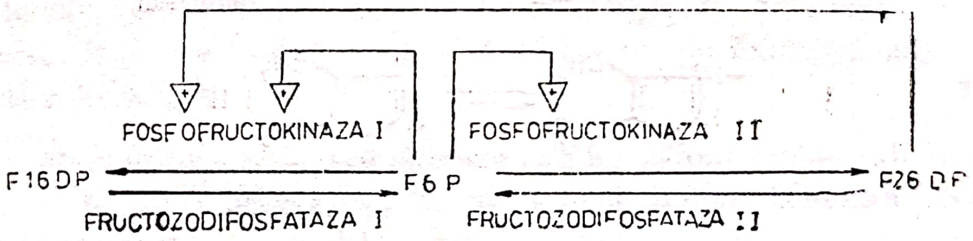


Fig. 32.17. Relaţii între compuşii fructozici ai glucolizei. Substratul (F6P—fructozo 6 fosfatul) stimulează enzima (FFK—fosfofructokinaza I şi II) cu formare de fructozo 1,6 di fosfat (F1,6DP) şi fructozo 2,6 di fosfat (F2,6DP). Primul compus îşi continuă drumul în glucoliză (dacă provine din G6P) sau, dacă provine din piruvat, trece prin F6P în gluconeogeneză. F2,6DP are rolul de a preveni inhibarea rapidă a FFKI de către ATP (vezi şi p 79) şi a permite glucolizei să continue. În cazul în care, prin relaţii PIKES (FFK II s-a dovedit a fi inhibată de glucagon) FFK II este inhibată, scade F2, 6DP, este inhibată FFK I, astfel că drumul F6P este blocat; mai mult se activează enzimele căii contrare (fructozo-difosfataza) cu stimularea gluconeogenezei (Kraus-Friedman, 1984, Froesch, 1986).

4. transaminare cu glutamina şi formarea de alanină. Procesul pare a fi caracteristic muşchilor în faza catabolică. Ala este preluată de către ficat pentru gluconeogeneză, astfel că muşchiul va prelua din nou glucoză. Ciclul Ala (al lui Felig) seamănă cu cel al lactatului;

5. carboxilarea piruvatului este urmată de formarea oxalacetatului, proces integrat şi el gluconeogenezei.

Tabelul 32.IV

Decarboxilarea acidului piruvic

Nr.	Reacție	Substrat	Produs	Cataliză*	Observații vezi Fig. *32.18*
1.	Decarboxilare	ac. piruvic	acetaldehid-TPP	piruvat de carboxilaza (cofactor TPP dehidrogenaza)	TPP este cofactor pentru toate decarboxilările acizilor α-cetonici
2.	Generare acetil	acetaldehid TPP	ac. acetilipoic	lipoilreductaza transacetilaza	posedă o legătură macroergică; se reformează TPP ionizat
3.	Transfer	acetillipoic	acetilCoA	ca mai sus	CoA este grup acceptor; se reformează ac. lipoic; se conservă legătura macroerigică
4.	Reoxidare	ac lipoic redus	ac lipoic oxidat	lipoamidlipoatdehidrogenaza	se formează NADH

* complexul enzimatic se numește piruvat hidrogenaza

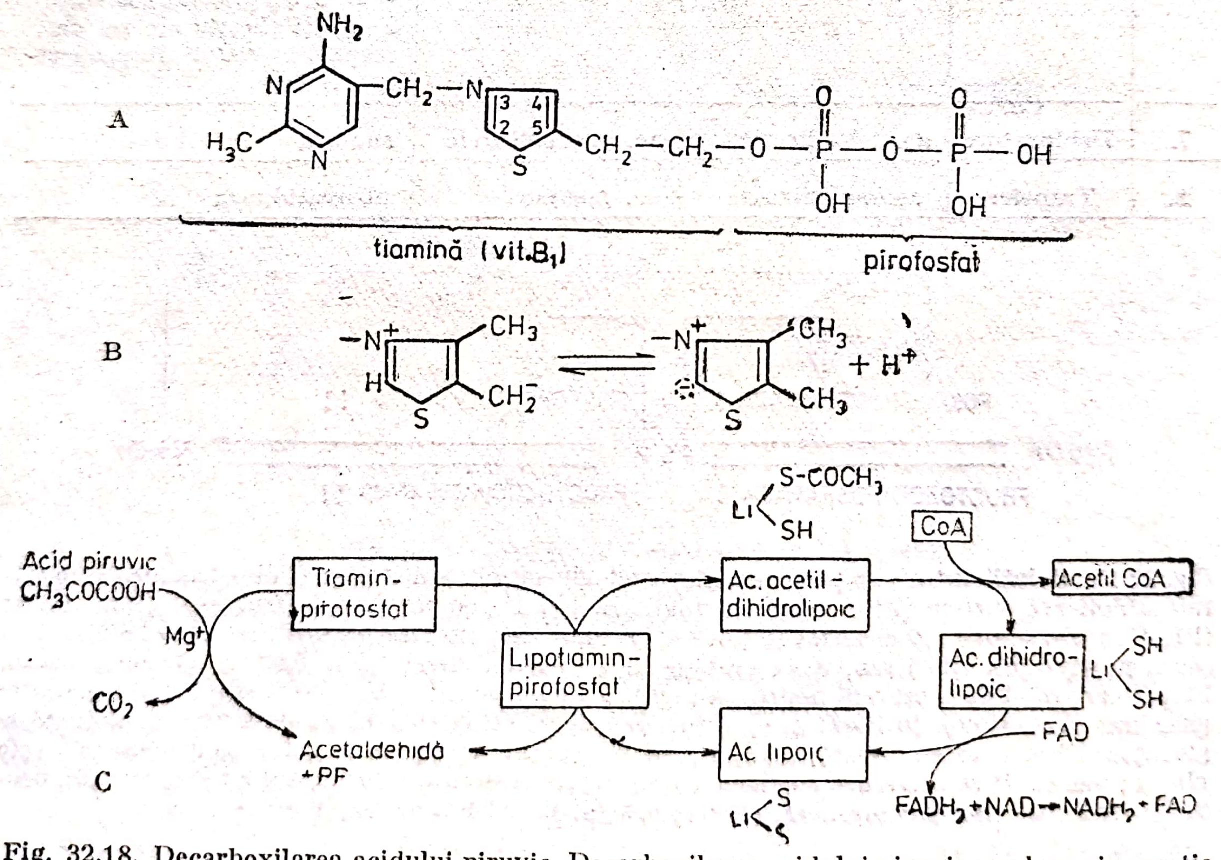

A
NH₂
N
CH₂—N
3 4
2 5
H₃C
N
S
CH₂—CH₂—O—P—O—P—OH
O
O
OH
OH
tiamină (vit.B₁)
pirofosfat
B
—N⁺
H
CH₃
CH₂⁻
S
—N⁺
CH₃
CH₃
S
+ H⁺
C
S-COCH₃
Li
SH
CoA
Acid piruvic
CH₃COCOOH
Mg⁺
CO₂
Tiamin-pirofosfat
Lipotiamin-pirofosfat
Acetaldehidă +PF
Ac. acetil-dihidrolipoic
Acetil CoA
Ac. dihidro-lipoic
Li
SH
SH
Ac lipoic
Li
S
S
FAD
FADH₂+NAD→NADH₂+FAD

Fig. 32.18. Decarboxilarea acidului piruvic. Decarboxilarea acidului piruvic are loc prin reacția enzimatică a unui complex ce a fost numit piruvat hidrogenaza. El are în componență trei enzime: piruvatdecarboxilaza, lipoilreductaza și lipoamiddehidrogenaza. Toate decarboxilazele prezintă drept cofactor tiaminpirofosfat (A), în care rolul funcțional cheie îl deține tiazolul, care pierde un proton la nivelul C_2(B); se formează astfel un zweiterion (ioni dipolari cu sarcini electrice de semn contrar). De acest centru activ ionizat se atașează molecula ce urmează să fie decarboxilată (acidul piruvic). Intermediarul obligatoriu între decarboxilare și atașarea produsului de CoA (C) este acidul lipoic (6,8 ditio-N-octanoic) (acest acid intervine obligatoriu la toate dehidrogenările asociate unei decarboxilări, vezi și p. 87, 142).

Fiziopatologia glucolizei

(Boivin, 1971, Moya, 1985, Jacob, 1985, Gajdos, 1971)

Scăderea activității glucolizei

Tulburările glucolizei au fost izolate în peste 90% din cazuri numai la nivelul eritrocitelor. În majoritatea cazurilor bolnavii se prezintă cu anemie hemolitică congenitală nonsferocitară. Patogenia este pusă pe seama scăderii disponibilității de ATP; în multe cazuri manifestările clinice sînt cele ale acumulării de substrat în amonte de deficit. Faptul că reticulocitele si eritroblaștii conțin resturi funcționale mitocondriale (deci fosforilare oxidativă) (Jacob, 1985) face ca nivelul lor de ATP să fie încă adecvat, protejînd aceste celule cît sînt tinere.

Deși unele enzime sînt comune căii gluconeogenetice (vezi tabelul 32. III, reacțiile 1, 3 → 7) nu se pot considera aceste afecțiuni modificări ale gluconeogenezei, pentru că ele nu s-au găsit la nivel hepatic (sediul principal al gluconeogenezei) ci numai (90%) eritrocitar.

Deficitul de glucozofosfat izomerază (= fosfohexoizomerază) se manifestă izolat prin hemoliză precoce severă, agravată de infecții. La naștere se constată cîteodată hidrops fetalis (Ravindranath, 1987). Terapia este prin transfuzii repetate și splenectomie. Anemia se însoțește de modificări de calibru și formă a eritrocitelor. Cu toate acestea producția de lactat este crescută (datorită reticulocitozei?). Cîteodată G-6-P este crescut. ATP este normal, arătînd că există posibilitatea unor căi glucolitice accesorii.

Deficitul de fosfofructokinază (FFK) a foat izolat sub trei forme:

— la nivel eritrocitar, în cazul unei anemii hemolitice congenitale nonsferocitare;

— la nivel muscular în forme de miopatie primitivă, acompaniată de crampe, fatigabilitate și mioglobinurie;

— la nivel hepatic, care, împreună cu anumite simptome din forma anterioară au fost grupate în boala prin stocaj glicogenic tip VII.

Activitatea FFK poate fi scăzută $< 5\%$ (ca în forma miopatică), de obicei fiind de 50%. Nivelul ATP este foarte redus în celulele afectate.

Boala prin stocaj glicogenic tip VII constă din asocierea miopatie-hepatomegalie, acumulare de glicogen (mai ales muscular). Simptomatologia musculară este asemănătoare bolii prin stocaj glicogenic tip V (p. 71), cu dureri și rigiditate, urmate, în efort, de mioglobinurie. Blocarea la nivel FFK a glucolizei duce la acumularea de G-6-P și F-6-P, precum și a glicogenului (enzimele PIKES sînt stimulate în sens anabolic de acumularea de substrat G-6-P).

Afecţiunea este transmisă autosomal recesiv, şi se manifestă din primii ani de viaţă, fără însă să împiedice dezvoltarea psihică sau somatică. Tratamentul sărac glucidic, cu mese frecvente, este benefic.

Deficitul de triozofosfat izomerază asociază anemie hemolitică congenitală nonsferocitară şi tulburări neuromusculare. Transmisia este autosomal recesivă şi se asociază cu tulburări ale G6PDH şi hemoglobinurie S. Deşi defectul ar trebui să scadă nivelul de lactat la 50 %, acesta a fost găsit crescut, sugerînd by-pass. Patogenia bolii pare a se datora acumulării de dihidroxiacetonfosfat, peste 20 ori normalul.

Deficitul de gliceroaldehidfosfatdehidrogenaza se prezintă ca o anemie hemolitică congenitală cu hiperplazie eritroblastică. Nivelul F-1, 6 diP este crescut iar 2—3 diPgliceric şi ATP scăzute. Terapia prin ATP a dat unele rezultate.

Deficitul de fosfogliceratkinază a fost izolat eritrocitar şi se manifestă prin anemie hemolitică severă (necesitînd transfuzii repetate) şi creşterea sensibilităţii la infecţii. Nivelul 2—3 diPgliceric creşte ca şi nivelele în amonte pînă la G-6-P. Nivelul ATP scade. Transmisia pare a fi X-lincată, izolîndu-se doi loci genici, unul X-lincat (PGK-1) şi altul autosomal (PGK-2).

Deficitul de 2—3 difosfoglicerat mutază se prezintă tot ca anemie hemolitică congenitală nonseferocitară. Se observă acumulare în amonte de trioze şi F-1,6-di P.

Deficitul 2—3 di-P-glicerat-fosfatazei a fost descris într-un caz de encefalopatie congenitală cu hiperlipidemie, cu nivel ATP crescut şi activitate 2—3 diP glicerofosfatază eritrocitară scăzută. Prin blocarea ciclului Rappaport-Luebering creşte activitatea FFK şi astfel se explică creşterea ATP.

Deficitul de piruvatkinază este cel mai frecvent defect al căii glucolizei. El este de fapt cea mai frecventă formă de anemie biochimică nonsferocitară. Patogenia se explică prin scăderea nivelului ATP şi acumulare de 2—3 diPgliceric. Există mai multe forme clinice în funcţie de debut : a nou născut, copil, tardiv (adult). Transmisia este autosomal recesivă, dar boala se poate prezenta şi sub formă dobîndită în cadrul unor hemopatii : insuficienţa medulară, leucemie acută granulocitară, sindrom Blackfan-Diamond. Deficitul de biotină (coenzimă) duce la scăderea funcţiei acestei enzime.

Creşterea activităţii glucolizei

Prin multiplele reglări intrinseci ale metabolismului glucozei, glucoliza poate fi stimulată, în cazul în care organismul este pus în anaerobioză. Fenomenul este invers fenomenului Pasteur (p. 81) şi poate fi produs patologic prin blocarea citocromilor (a aerobiozei) (Robin, 1984).

Creşterea activităţii fosfofructokinazei eritrocitare a fost descrisă în mongoloism, dar nu a putut fi pusă pe seama trisomiei 21.

Fiziopatologia decarboxilării acidului piruvic

Deficitul decarboxilării acidului pirivic, asociat cu cel al alfacetoglutarat dehidrogenazei (amîndouă au în comun lipoamiddehidrogenaza) se asociază cu creşteri ale acidului piruvic, lactic şi Ala. Gluconeogeneza este normală. Activitatea deficitară a enzimei este generalizată. Nu există steatoză, pentru că funcţionalitatea acetil CoA este normală; supleerea aerobă nu este alterată.

S-au descris trei forme de deficit (tabelul 32.V): al piruvat decarboxilazei, al dihidrolipoiltrasacetilazei şi al lipoamiddehidrogenazei.

Tabelul 32 V

Forme ale deficitului de decarboxilare a acidului piruvic

Forma	Clinic	Biologic	Fiziopatologie	Terapie
Deficit de piruvat decarboxilază	sindr.Leigh, ataxie, coreoatetoză, atrofie optică	↑ activ.PDC în fibroblaşti, hepatic acidoză lactică marcată	↑ ac. piruvic ↑ ac. lactic ↑ alanina ↑ metabolizarea acidului glutaric	tiamină (ef. inconstant.adm. bicarbonat+scădere aport glucidic
Deficit parţial de piruvat dehidrogenază cu decarboxilaza normală	retard, microcefalie, atrofie optică neonatal	acidoză lactică	↑ ac. lactic ↑ ac. uric	ac.nicotinic ↓ ac. graşi saturaţi
Deficit asociat piruvat dehidrogenaza cu alfa cetoglutarat dehidrogenaza	neonatal, convulsii hiperexcitabilitate retard, moarte sub 2 ani	acidoză metabolică cetone=N	↑ ac. lactic ↑ ac. piruvic ↑ alanină ↑ ac. glutamic	iv. glucoză+10% bicarbonat de Na

Deficite în sistemul PIKES pot genera tulburări ale piruvat decarboxilazei.

Glucogeneza

Este reacţia în care se generează glucoza „pentru export" din G-6-P. Reacţia este catalizată de G-6-P-aza, invers reacţiei hexokinazei şi pare a se produce la nivelul reticulului endoplasmic sau microsomilor ataşaţi membranei plasmatice celulare. Prin această reacţie, caracteristică numai ţesutului hepatic şi renal, glucoza părăseşte ţesutul pentru a fi apoi recaptată la nivelul altor celule şi folosită (anabolic sau catabolic). Muşchiul nu posedă G-6-Paza astfel că folosirea G-6-P va urma preferenţial calea glucolizei.

Reacţia de eliminare a glucozei în spaţiul extracelular are două etape (ca inversul ei, penetraţia glucozei în celule): desfosforilarea glucozei şi apoi transportarea ei la nivel membranar (prin permeaze?).

Fiziopatologia glucogenezei

Nu s-a descris nici o afecţiune care să conste în creşterea activităţii G-6-P-azei şi consecutiv deversarea în circulaţie a unei cantităţi de glucoză prin afectarea intrinsecă a acestei căi.

Din contră, situaţia inversă, adică *scăderea activităţii de “export”* a fost descrisă în numeroase ocazii, unele din ele produse direct, adică produse prin alterarea enzimelor (boala von Gierke, boala prin stocaj de glicogen tip I) sau indirect, prin reglările metabolice intracelulare; de exemplu creşterea cantităţii de acetil-coA (vezi p. 150) blochează piruvat-carboxilaza, scade gluconeogeneza, astfel că, la nivel hepatic, scade şi activitatea G-6-P-azei.

Manifestarea clinică în astfel de cazuri este hipoglicemia.

Diferite toxice au capacitatea de a bloca betaoxidarea acizilor graşi şi conduce la acumulare de acetil CoA, printre care şi hipoglicin (Bassols, 1986) (vezi şi vol 1. Cap 13).

Scăderea activităţii G-6-P-azei este un fenomen precoce şi progresiv în cancerul hepatic experimental (Nakamura, 1986): administrarea oricărui toxic cancerigen este urmată de acest fenomen, legat de G-6-P, care duce, pe plan morfologic, la acumularea de glicogen în noduli hiperplazici mari. Deşi expresia cancerului este diferită, fenomenul legat de metabolismul G-6-P este comun; cauza: necunoscută (Farber, 1970).

Boala prin stocaj glicogenic tip I (glicogenoza tip I, boala von Gierke hepatorenală) constă în acumularea de glicogen în ficat şi rinichi, organe care îşi măresc volumul, şi în mucoasa intestinală. Boala apare ca urmare a scăderii activităţii glucozo-6-fosfatazei şi a sistemelor de export glucidic. Ea se transmite ereditar, autosomal recesiv. Surplusul de precursor metabolic (G-6-P) stimulează glicogensintetaza şi posibil şi alte enzime implicate în glicogenogeneză.

Din punct de vedere fiziopatologic s-au descris (Howell, 1983, 1985), două forme ale aceste boli:

— deficit intrinsec de enzimă (defect Ia); şi

— deficit de transport (tip Ib); încă nu este clar dacă defectul este cel de transport al glucozei după ce a fost defosfatată sau este defectul de transport al enzimei la nivelul membranelor, pentru a acţiona acolo, în sensul efectuării activităţii simultane de defosfatare şi eliberare în mediul extracelular.

Manifestările clinice pot apare în primul an de viață, prin crize hipoglicemice, subdezvoltare fizică, disfuncție trombocitară generalizată cu tendință la sîngerări persistente, cetogeneză crescută, sinteză hepatică de TAG și colesterol, activată proporțional cu afluxul crescut de acizi grași din țesutul gras (Williams, 1986). Țesutul adipos dispare din zonele anatomice obișnuite, cu excepția obrajilor și feselor. Concomitent apar steatoză hepatică, lactescența serului și xantomatoză cutanată și tendinoasă; la ele se adaugă în 50% din cazuri îngălbenirea paramaculară retiniană.

Injectarea de fructoză sau galactoză nu corectează hipoglicemia, deoarece transformarea hepatică a acestora în glucoză (p. 72) trece prin G-6-P, care nu mai poate fi eliminat sub formă de glucoză. Calea glucolizei este normală, astfel că ficatul va produce mult lactat, fenomen accentuat după administrare de glucagon sau adrenalină. Curba toleranței la glucoză este de tip diabetic din cauza scăderii capacității de stocare a glucozei administrate în ficatul supraîncărcat cu glicogen.

Creșterea acidului lactic și a corpilor cetonici inhibă secreția renală tubulară a acidului uric, care determină uricemie și apariție de tofi gutoși în piele și articulații. La acest efect contribuie și sinteza crescută de acid uric, generată datorită creșterii necesarului de acizi nucleici pentru fosforilările neadecvate (Mineo, 1987) (fig. 32. 67). Manifestările clinice legate de acidul uric apar cel mai frecvent după pubertate prin artrită gutoasă, la copii ce au putut supraviețui unei perioade de 4 ani. S-a observat că după această vîrstă, sînt posibile remisiuni parțiale prin mecanisme biochimice încă neelucidate. Evoluția lungă a acestei boli, favorizează, prin efectul iritativ intrahepatic al glicogenului, apariția de adenoame hepatice (Hug, 1983).

Tratamentul bolii constă în administrarea de proteine, care corectează hipoglicemia prin gluconeogeneză.

Glicogenogeneza

Glicogenogeneza este un puternic proces endergonic. De la G-6-P, prin două etape, se ajunge la glicogen, intermediarul fiind G-1-P. G-1-P este cuplat cu UDP (sub cataliza pirofosforilazei) : UTP + G-1-P → UDP-G + $+P_i$, după care are loc transferul glucozei pe un primer polizaharidic sau *starter*, cu formarea legăturilor 1—4, prin 1,4-glucan-glicozil-transferaza : UDP-G + G-G → UDP + G-G-G (fig. 32.19 a). În momentul în care se

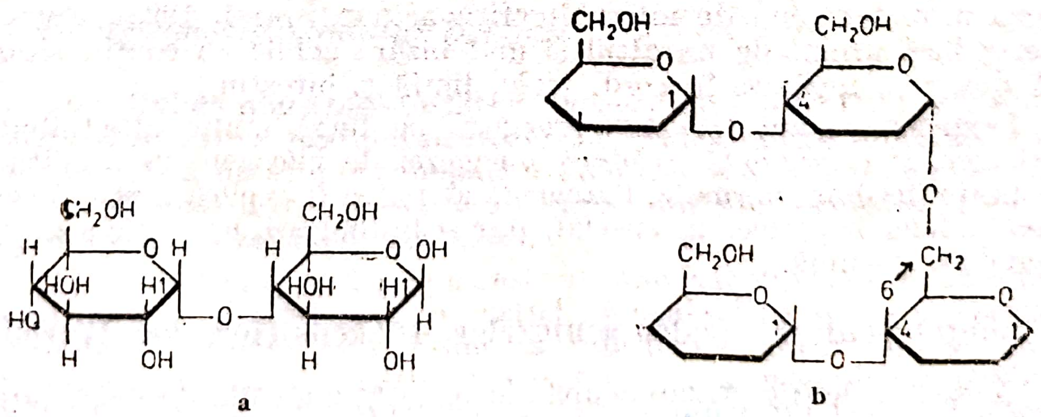


Fig. 32.19. Glicogenogeneza a. formarea legăturii glicozidice 1—4, b. formarea legăturii glicozidice 1—6 (ramificarea).

formează un lanţ de aproximativ 8—18 molecule intervine o, altă enzimă, care leagă glucoza după tiparul 1—6 (fig. 32.19 b). Enzima se numeşte amilo 1,4—1,6 transglucozidaza sau enzima de ramificaţie.

Molecula de glicogen astfel formată poate conţine pînă la 12 200 unităţi glicozidice, care, odată dispuse sferic, nu mai pot duce la noi ramificaţii.

Fiziopatologia glicogenogenezei

Tulburarea sintezei de glicogen a fost descrisă în glicogenoza de tip IV boala Andersen şi în deficitul de glicogensintetază.

Deficitul de glicogen. Absenţa glicogensintetazei hepatice (enzimele musculare sînt normale) (UDP-glucozo-glicogentransglucozidaza) cu menţinerea normală a degradării glicogenului a fost rar izolată. Se manifestă clinic cu hipoglicemie, comă, hipercetonemie după post/starvare(chiar şi numai după o noapte). Răspunsul glicemic după adrenalină/glucagon este foarte scăzut. Faptul că gluconeogeneza nu este crescută pare a atesta că absenţa enzimei este asociată unor deficite mai complexe (necunoscute) (Hug, 1983).

Boala prin stocaj glicogenic tip IV (boala Andersen sau aminopectinoza) este foarte rară, transmisă ereditar, se caracterizează prin prezenţa în ţesuturi de polimeri de glucoză puţin solubili în apă, asemănători amidonului ; boala apare ca urmare a lipsei enzimei de „ramificare", care catalizează formarea legăturii glucozidice 1,6 (fig. 32.8 şi 32.19). Molecula se prezintă sub formă de lanţuri glucozidice lungi dar foarte puţin ramificate, ceea ce reprezintă un factor iritativ pentru ficat.

În consecinţă, se evidenţiază un proces de scleroză periportală precoce (sub 2 ani), însoţită de hepatomegalie şi, frecvent, ciroză cu hipertensiune portală şi ascită. Nu există hiperglicemie şi nici reacţie conjunctivală în alte organe decît în ficat, deşi amilopectina este prezentă imunochimic şi în muşchi, miocard, tubi renali şi sistemul reticulohistiocitar. Răspunsul hiperglicemic după glucagon este redus, dar mai pronunţat după adrenalină. Spre deosebire de boala von Gierke, toleranţa la glucoză este normală. Nu apare acidoză, iar lactacidemia şi uricemia se menţin la valori normale. Evoluţia finală este spre insufucienţa hepatică, deseori în primii ani de viaţă (supravieţuire sub 5 1/2 ani— Sinclair, 1979).

Transplantul hepatic ameliorează decisiv prognosticul prin producerea unui fenomen de microhimerism acinar (Starzl, 1993), Fenomenul este însă urmat de un altul şi mai bizar: celule ce conţin fenotip HLA donor se regăsesc în cord, piele, limfă şi intestin.

Leprechaunismul (p. 112) prezintă, pe lîngă multe alte tulburări metabolice, şi o evidentă scădere a genezei de glicogen, în condiţii de alimentare (feeding) normale. Patogenia ar putea fi explicată prin incapacitatea celulei hepatice, în special, dar şi fibroblaşti, leucocite ş.a., de a răspunde la insulină.

Şuntul pentozic (calea pentozelor, Dickens-Horecker-Warburg)

Această cale (fig. 32.20) ocupă aprox. 10 % din căile de degradare a G-6-P. Ea este frecventă în ţesuturile unde necesarul de H este crescut pentru diferite sinteze (mai ales lipidice şi GSH): ţesutul nervos, ficat, eritrocit, corticosuprarenală, limfocit. Hidrogenul este transferat pe NADP, care nu poate intra în ciclul respirator decît dacă transferă H+ și e- pe NAD.

Prima etapă este și cea mai importantă; ea orientează G-6-P spre ciclul pentozelor; este catalizată de glucozo 6-fosfat dehidrogenaza (G6PDH).

După un circuit integral din 3 mol de G-6-P și 6 mol de NADP se formează 2 mol de G-6-P, 3 mol de 3P gliceraldehidă, 3 mol de CO_2 și 6 mol de $NADPH_2$. Sinteza *de novo* de lipide, steroli, acid fosfopiruvic și în general acumularea de H și pentru generarea din GSSG a GSH sînt esența acestei căi, stimulată de insulină (Luzzatto, 1986). Dacă șuntul este întrerupt, atunci calea duce la formarea, pentozelor elemente de bază în acizii nucleici.

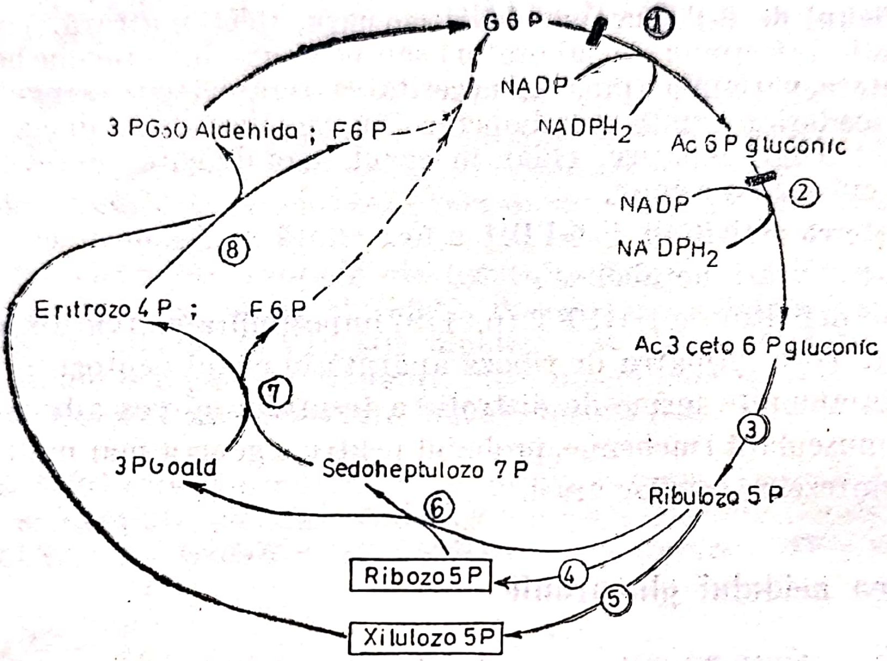


Fig. 32.20. Șuntul pentozic (Dickens-Horecker). 1 = glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, 2 = 6-fosfogluconic-dehidrogenaza, 3 = decarboxilaza, 4 = epimeraza, 5 = izomeraza, 6 = transcetolaza (TPP dependentă), 7 = transaldolaza, 8 = transcetolaza.

Fiziopatologia șuntului pentozic

Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-PDH) este cea mai cunoscută alterare a șuntului pentozic (Lestradet, 1972). Boala are o mare răspîndire (față de alte enzimopatii). Folosirea antipaludicelor de sinteză a dus la diagnosticarea acestei afecțiuni, probabil evidențiată cu mult timp în urmă (în zonele de *mal aria*).

Manifestarea clinică majoră este anemia hemolitică medicamentoasă, icterul neonatal (neimunologic); astfel că boala este apanajul special al hematologilor. Boala este X-lincată (afectează lanțul lung-q; Baron, 1987) și atinge mai ales bărbații. Hemoliza nu este pe deplin explicată, dar se pare că lipsa NADPH este un factor important pentru patogenie. Lipsa acestuia face ca ciclul GSSG → G—SH să nu se poată menține normal în prezenţa H_2O_2, antrenînd, prin radicali liberi derivaţi din oxigen, tulburări ale lipidelor membranare.

Deşi simptomatologia este legată în primul rînd de hemoliză şi alte sisteme sînt afectate în aceeaşi măsură: alterarea funcţiei neutrofilelor, celule cu un puternic bagaj oxidant şi peroxidant, asocierea cu cancerul, boala cardiovasculară, tulburări de glucoreglare (oGTT este de tip diabetic), hipertiroidism, mongolism, schizofrenie şi creşterea motilităţii, afecţiuni bipolare (ciclotimice) şi tulburări ale vederii colorate (Baron, 1987).

Deficitul de 6-P-gluconat dehidrogenaza, afecţiune rară, poate fi asimptomatic (afecţiune de laborator) sau poate produce anemie hemolitică cu severitate variabilă (pînă la necesitatea terapiei cu exsanguinotransfuzie). Cîteodată prezintă trombopenie. Nu este clar de ce unele forme de deficit sînt asimptomatice, chiar în cazul unor deficite complete (observabile în culturi de celule).

Creşterea activităţii G-6-PDH a fost citată ca fenomen compensator unor alte tulburări metabolice:

— în deficitul de HGPRT (p. 179) imposibilitatea reutilizării PRPP nu va mai bloca formarea de riboză apărută în ciclul pentozic;

— în anumite forme de distrofie a ţesutului adipos alb ce apare în distrofia musculară Duchenne, probabil pentru a genera mai mult NADPH necesar sintezelor acizilor graşi.

Calea acidului glucuronic

Este principala cale de detoxifieri a organismului. Acidul glucuronic se formează preferenţial în ficat şi, mai redus cantitativ, în rinichi.

De la G-6-P se trece la G-1-P pentru ca, prin transferul pe UDP (cu pierderea unei grupări pirofosfat) glucoza să fie oxidată. Acidul glucuronic astfel format este eliberat de pe UDP odată cu recombinarea cu un alt produs, pe care îl solubilizează, cel mai des pentru transportul spre eliminarea renală.

Acidul glucuronic este un important participant la formarea: mucopolizaharidelor (p. 93), prin el însuşi sau prin acidul iduronic (fig. 32.21), a xilulozei (ce intră în şuntul pentozelor) şi a acidului ascorbic (dar nu la om, maimuţe şi cobai).

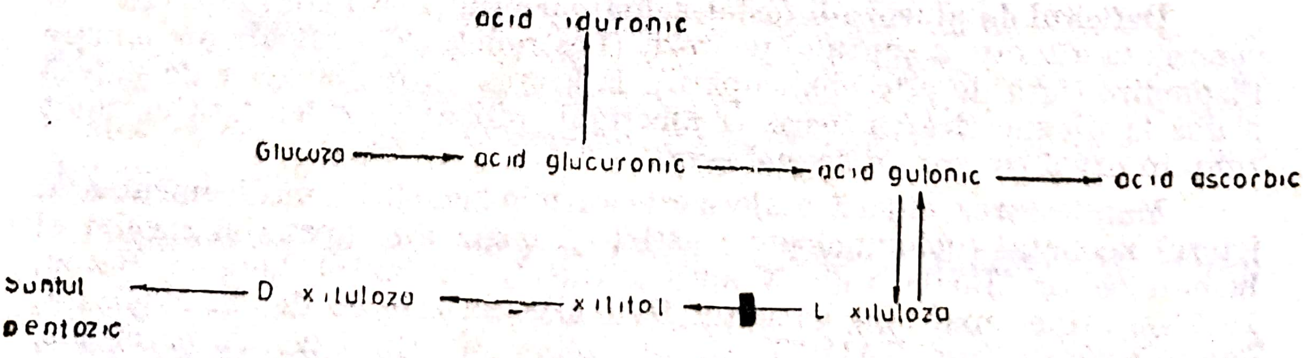


Fig. 32.21. Calea metabolică a acidului glucuronic. Bara indică defectul în xilulozurie.

Fiziopatologia căii acidului glucuronic

Pentozuria esenţială. Xilulozuria. Alterarea căii de transformare a xilulozei în xilitol (Howell, 1983, 1985; Hug, 1983) este caracteristica biochimică a acestei afecţiuni relativ benigne datorată absenţei de xilitoldehidrogenază. Transmiterea este autosomal recesivă. Boala trebuie diferenţiată biologic de alte meliturii: diabet renal, sindrom Fanconi, diabet zaharat.

METABOLISMUL MUCOPOLIZAHARIDELOR ŞI MUCOLIPIDELOR

Mucopolizaharidele (MPS) sînt compuşi poliglucidici lineari (polizaharide) cuplaţi cu structuri ce conţin azot şi sulf (fig. 32.22). Cînd aceste structuri înconjoară o proteină (precum apoproteinele înconjoară lipoproteinele) atunci ele se numesc glicosaminoglicani (Poole, 1986) sau glicoproteine *.

MPS sînt elemente esenţiale ale ţesutului conjunctiv. Formula lor chimică nu este încă pe deplin elucidată, dar pot fi în general încadrate în cinci categorii (tabelul 32.VI). Mucolipidele sînt MPS complexe (pot fi privite şi ca lipide complexe); diferenţa între mucolipide şi MPS este faptul că, în primele, locul galactozei este luat de fucoză (care este 6-deoxi-galactoză).

Sinteza MPS este dependentă de multiple sisteme enzimatice, care au putut fi evidenţiate datorită deficitelor lor (al blocării catabolizării MPS (fig. 32.32); de remarcat că acetilarea şi sulfatarea MPS se face

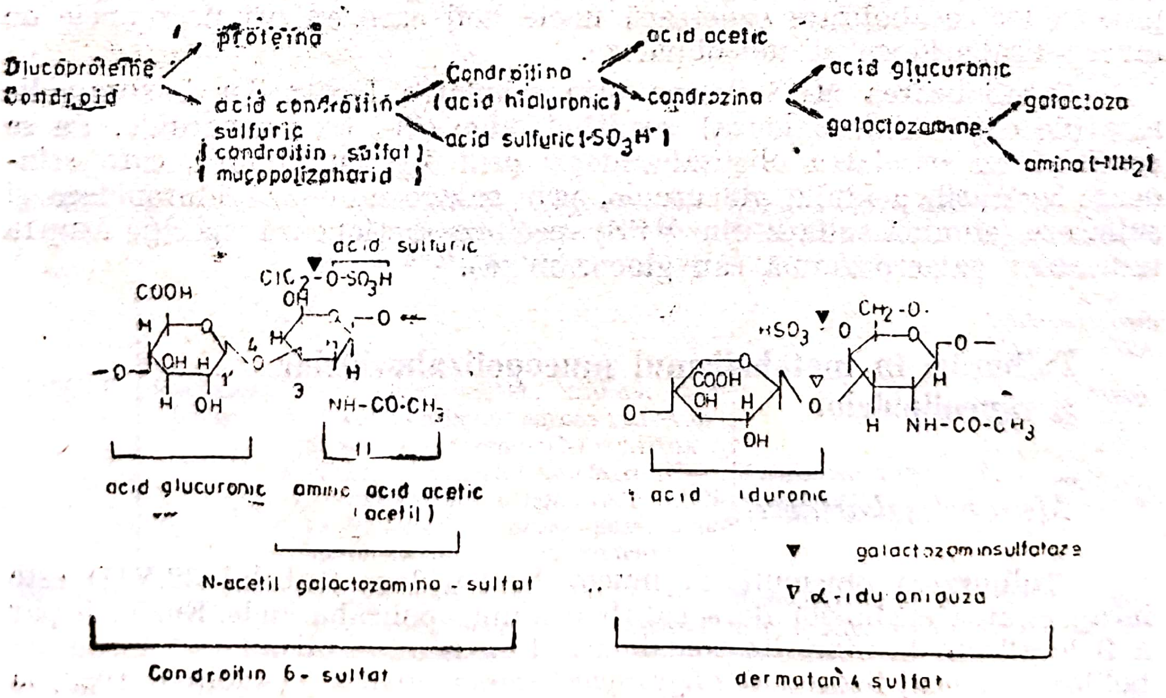

Glucoproteine
Condroid
proteina
acid condroitin-sulfuric
(condroitin sulfat)
(mucopolizaharid)
Condroitina
(acid hialuronic)
acid sulfuric (-SO3H+)
acid acetic
condrozina
acid glucuronic
galactozamina
galactoza
amina (-NH2)
acid sulfuric
COOH
H
O
OH
1'
4
3
NH-CO-CH3
CH2-O-SO3H
HSO3
CH2-O-
acid glucuronic
amino acid acetic (acetil)
acid iduronic
N-acetil galactozamina-sulfat
▼ galactozaminsulfataze
▽ α-iduronidaza
Condroitin 6-sulfat
dermatan 4 sulfat

Fig. 32.22. Structura de bază (primară) a mucopolizaharidelor.

---

* Patologia proteică a proteoglicanilor este prezentată în vol. I, capitolul 8.

Tabelul 32.VI

Tipurile de mucopolizaharide

Denumire	Sinonim vechi	Compoziție (dimerul de bază)		Tip de legătură între I și II
		I	II	
Condroitin 4 sulfat	Condroitin sulfat A	N acetilgalactozamina (1—3)	β acid glucuronic 4 sulfat	β-I β-II-β
Condroitin 6 sulfat	Condroitin sulfat C	N acetilgalactozamina (1′—3)	β acid glucuronic 6 sulfat	β-I-β-II-β
Dermatan sulfat	Condroitin sulfat B	N acetilgalactozamina (1′—3)	β acid iduronic 6 sulfat	β-I-α-II-β
Heparan sulfat	Heparitin sulfat	N sulfatglucozamina 6 sulfat (1′—3)	β acid glucuronic (iduronic)	α-I-α-II-α
Keratan sulfat	Keratinil sulfat	N acetilglucozamina (1′—4)	galactozo sulfat 6	β-I-β-II-β
		N acetilglucozamin 4 sulfat (1—4)	galactoză	

numai după ce complexul glucidic s-a atașat proteinei funcționale membranare (glicocalix, colagen). Decuplarea de proteină este primul pas catabolic al MPS.

Datorită faptului că acești compuși sînt esențiali unei bune funcționări a membranelor celulare, lipsa în sinteza lor nu pare a fi compatibilă cu viața. În antiteză, ca și în cazul sfingozidelor (p. 116) lipsa sau proasta lor catabolizare generează unele boli care au primit numele de mucopolizaharidoze și mucolipidoze.

Catabolizarea MPS începe prin scindarea legăturilor hexozamidinice (de către hialuronidaza) rezultînd oligo (di-, tri-) zahardide. Ea se continuă cu scindarea oligozaharidelor prin β-glucuronidază, care scindează legăturile acidului glucuronic, prin galactozamidază, iduronidaza și sulfataze (elimină sulfații din MPS) specifice (acționează specific asupra radicalilor galactozamină sau glucozamină).

Tulburări în metabolismul mucopolizaharidelor și mucolipidelor

Mucopolizaharidozele

Tulburarea obișnuită în mucopolizaharidoze (tabelul 32.VII) este incapacitatea enzimelor de a cataboliza mucopolizaharidele. Enzimele par a fi localizate la nivel lizozomal, astfel că aceste boli au fost încadrate bolilor de stocaj lizozomal *(Lysosomal storage disease)* (Axelrod, 1983) la fel ca și „gangliozidozele" și „glicogenozele" (Kolodny, 1985 a, b).

Manifestările clinice sînt asemănătoare pentru diferitele forme de boală (tabelul 32.VIII) și au primit denumirea de „fenotip MPS", adică fenotip mucopolizaharidic. Acesta se prezintă ca *dysostosis multiplex* (cel mai caracteristic este în boala Hurler), facies grosolan, aspru, nas în şa, hepatosplenomegalie, boală retiniană, surditate, opacitate corneană şi sindrom neurologic în diferite grade.

Tabelul 32.VII

Mucopolizaharidoze

(Sursa: Gajdos, 1978, Sinclair, 1979, Sly, 1985, Axelrod, 1983, Auerbach, 1983)

Denumire	Eponim	Caractere	Mucopolizaharid Urinar *	Deficit enzimatic
MPS I—H	Hurler	severă, retard mental, opacitate corneană, moarte precoce(<10 ani)	dermatan/heparan sulfat(7:3) $\uparrow$ 5—25x	alfa-L-iduronidaza
MPS I—S**	Scheie	uşoară, inteligenţă/statură aproape normal, opacitate corneană, durată de viaţă normală	dermatan/heparan sulfat(3:2) $\uparrow$ 5—25x	alfa-L-iduronidaza (mutaţie alelică)
PMS II	Hunter	uşoară: statură scundă, retard mental, durata de viaţă normală, X-lincată, cornee clară severă: retard mental moderat, deteriorare între 10—20 ani, X-lincat, cornee clară	dermatan/heparan sulfat (1:1) $\uparrow$ 5—25x	sulfoiduronat sulfataza
MPS III	Sanfilippo	uşor, cornee clară, retard mental sever, decădere neurologică	heparansulfat 85% $\uparrow$ 5—20x	Tip A: heparan N-sulfatamidaza; B: N-acetil-glucozaminidaza, C: α acetilCoA-glucosa amid-N-acetiltransferaza (hexagomid).
MPS IV	Morquio	afectare scheletică severă, hipoplazie odontoidă, articulaţi laxe, cornee opacă, inteligenţă normală	keratan sulfat, condroitin 6 sulfat $\uparrow$ 2—5x	A. N-acetil-galactozamin-6-sulfataza B-β-galactozidaza (forma Morquio-like
MPS VI	Morteaux-Lamy	F. uşoară: statură scundă, inteligenţă normală, cornee opace, incluziuni metacromatice evidente F. severă: mortalitate între 10—20 ani, hipoplazie odontoidă, inteligenţă normală, cornee opace, incluziuni metacromatice evidente	dermatan sulfat 70—90%	N-acetilhexozamina-(6) sulfataza (arilsulfataza,
MPS VII		fenotip MPS, hipoplazie odontoidă, cornee opacă, retard mental uşor spre moderat	dermatan sulfat, heparan sulfat, condițin sulfat $\uparrow$ 6—8x	beta-glucuronidaza

---

* Raporturile normale în urină: condroitin-4-sulfat : heparan-sulfat : dermatan-sulfat = 4 : 2 : 1 (procente: aprox. 58, 28, 14) (Gajdos, 1978 b)

** MPS I—S a fost iniţial MPS V, dar, după ce s-a dovedit a fi acelaşi defect ca MPS—I—H, s-a schimbat numerotarea, astfel că MPS V a rămas vacant.

Tabelul

Manifestări clinice comune pentru diferite tipuri de mucopolizaharideoze

Boala	Modificări scheletice	Retard mental	Hepatosplenomegalie
I. Hurler	+++	+++	+++
II. Hunter	+++	+++	+++
III. Sanfilippo A	+	+++	++
B	+	+++	++
IV. Morquio-Brailsford	+++	+/0	0
V. Scheie	+	0	doar hepatomegalie+/0
VI. Maroteaux-Lamy	+++	0	++

Tabelul 32.IX

Mucolipidoze

Denumire. Sinonim	Defect	Manifestări clinice
ML I sialidoza I	alfa-N-acetil-neuramidaza	fenotip MPS, retard mental moderat, degenerare neuronală progresivă există două subtipuri
ML II boală I-celulară	manoz-6-fosfataza (ca enzimă lizozomală)	fenotip MPS sever, reatard, cornei clare, decădere neuronală prima decadă; există diferențe tisulare marcante în activitatea enzimatică
ML III pseudo-Hurler	enzime packging (împachetare, similar biochimic?)	fenotip MPS moderat, retard ușor, cornei opace
ML IV	necunoscut	fără fenotip MPS, cornei opace, hipotonie, hiperflexie, retard ușor, incluziuni bogate în GM_3 (p. 116), GM_4
α-Mannosidosis	alfa-manozidaza, defect de împachetare	fenotip MPS moderat tip Hurler, retard sever, cornei clare
Fucozidoza	α-L-fucozidaza	TipI infantil: forme foarte heterogene, fenotip MPS moderat Hurler, retard cu progresivă decădere în prima decadă TipII juvenil: fenotip MPS de abia/ușor perceptibil, retard moderat, decădere neuronală lentă, angiokeratoma corporis diffusum
Aspartilglucosaminuria	N-aspartil-betaglucosaminidaza	fenotip MPS moderat, de obicei străbuni finici, anomalii pigmentare, acnee, reatard sever, modificări de afectivitate.
β-Manosidioza	β-manosidiaza (Wenger, 1986)*	Sanfillippo-like syndrom, evoluție benignă, facies aspru, dezv. psihică întîrziată cu debut la aprox. la 1 1/2 ani, hiperreactivitate

* primul caz descris în literatură(♂)

32. VIII
(modificat după Sinclair, 1979)

Ochi	Surditate	Cardiovascular
opacitate corneană, retinopatie, atrofie optică	++	cord pulmonar, boală ischemică vasculară
opacitate corneană, rar atrofie optică	++	cord pulmonar, hipertensiune, boală coronariană
retinită pigmentoasă atrofie optică	+	0
0	?	0
opacitatea corneană tardivă, atrofie optică*	variabil dar ușor	rar
opacități corneene severe	variabil	valvulopatie aortică
opacitate corneană atrofie optică	variabil	murmure cord

* sindrom Morquio-Ullrich

Transmiterea acestor boli se face după un tip autosomal recesiv, cu excepția MPS-II (boala Hunter), transmisă X-lincat. Diagnosticul este pus prin dozarea derivaților catabolizanți în urină și sînge, și în analizarea activității enzimatice în culturi de țesuturi (leucocite, fibroblaști).

Posibilitatea corectării anumitor deficite enzimatice în culturi a dat naștere noțiunii de „factor de corecție" (Sly, 1985) *(corrective factor)*, care a condus la izolarea mai exactă a formelor de boală, descrise ca „mucopolizaharidoze complementare"; de exemplu, formele MPS I-H *vs* MPS-I-S sau MPS Sanfilippo (tabelul 32.VII, 32.VIII).

Mucopolizaharidozele sînt în general boli rare, care se manifestă încă din primele săptămîni de viață.

Mucolipidozele

Deși se prezintă cu fenotip MPS, această grupă de afecțiuni pare a fi diferită pe plan biochimic; nu prezintă nici MPS în urină. În multe forme de boală (tabelul 32.IX) s-a putut pune în evidență tulburarea unică a unei enzime. În altele boala apare datorită defectului unui grup enzimatic cu acțiune încă imprecis cunoscută, denumit „ezime de împachetare" *(packing enzymes)*. Această grupă de afecțiuni este cel mai înrudită cu sfingolipidozele, cu care și aseamănă în anumite manifestări clinice. De altfel compușii chimici aparțin atît glucidelor cît și lipidelor (vezi și p. 116).

METABOLISMUL LIPIDIC

Lipidele sînt reprezentate în organismul uman de un grup heterogen de compuși (Probstfield, 1983; Brunzell, 1985; Wenger, 1983), care au ca element structural de bază prezența în molecula lor a unui acid gras (în general cu lanț lung), de care sînt legați diverși compuși, prin legături ester. În clasa biochimică a lipidelor intră astfel:

— *triacil-gliceroli*, care au ca alcool glicerolul, de care se leagă acizii grași saturați (palmitic, stearic) sau nesaturați (arahidonic, oleic, linoleic);

— *glicerofosfatide*, în care, de glicerol, se leagă și un compus complex, care imprimă structurii caracteristici specifice; legarea colinei generează *lecitinele*, legarea etanolaminei (colamina) formează *cefalinele*, serina generează fosfatidilserina iar inozitolul dă naștere la *fosfatidil-inozitol*. Legătura glicerol- colină/colamină/serină/inozitol se face prin intermediul unui grup fosfat, care este, de cele mai multe ori, o legătură macroergică. Acești compuși au primit numele de *fosfolipide;*

— *sfingolipidele* sînt acele lipide care conțin ca alcool sfingozina. Legarea de aceasta a unui acid gras formează *ceramidele*. Grupul de substanțe ce este format din ceramide este foarte heterogen: adăugarea de glucide (glucoză, galactoză) formează *cerebrozidele;* încorporarea de colină formează *sfingozidele*. La acești compuși se poate adăuga sulf *(sulfatide)*, alți compuși glucidici *(ceramid-polihexozide)*, acid -N-acetil neuraminic (sialic) ce formează *gangliozidele* (vezi p. 116);

— *colesterolul* este un alcool policiclic, cu un rol important biologic. De la colesterol sînt formați acizii biliari, hormonii steroizi (corticosuprarenalieni și gonadali, sexuali). El nu este un lipid, ci de el se leagă acizi grași, formînd *colesterolul esterificat*.

Toți acești compuși, ce contribuie la formarea de membrane, circulă și în plasmă, sub formă de lipoproteine (p. 120), în care se găsesc atît trigliceroli (trigliceride), cît și colesterol esterificat sau/și fosfolipide, sub formă de compuși simpli (cărămizi) de acizi grași și glicerol.

Dat fiind heterogenitatea lor structurală, rolul metabolic al lipidelor este divers: ele intră în alcătuirea membranelor celulare (lipidele complexe) și participă, cu o pondere mare, la echilibrul energetic al organismului (acizii grași, FFA).

Astfel că se poate descrie fiziopatologia metabolismului lipidic în funcție de compușii de bază, în modul următor:

1. Metabolismul propriu-zis, intracelular, al lipidelor, adică al trigliceridelor (formate din acizi grași și glicerol), al fosfo- și sfingo-lipidelor și al colesterolului;

2. Metabolismul formelor de transport, al lipoproteinelor plasmatice și patologia legată de tulburările de transport înspre celulă sau de export din celulele specializate pentru această funcție.

Împărțirea este, evident, didactică, pentru că modificările metabolismului celular se vor răsfrînge în concentrația plasmatică a lipoproteinelor.

METABOLISMUL LIPIDIC INTRACELULAR PROPRIU-ZIS

Metabolismul trigliceridelor (triacilglicerolilor)

Fiziologie

Triacilglicerolii (TAG=trigliceridele) sînt elemente esențiale pentru energetica organismului. Ele participă atît în fazele de producere de energie cît și în cele de stocare a acesteia. Scindarea TAG face parte din faza catabolică iar resinteza din materiale monomere aparține fazei anabolice.

Faza catabolică. Lipoliza

Faza catabolică a TAG este cunoscută sub numele de *lipoliză.* Lipoliza, adică scindarea hidrolitică a TAG, forma de depozit uzuală a grăsimilor în organism (în esență lipoliza are loc la nivelul țesutului adipos) este sub control hormonal și nervos.

Catacolaminele și glucogonul sînt principalii hormoni lipolitici, la care se adaugă GH, ACTH, LPH, TSH (vezi vol. I. Integrarea endocrină, cap. 13). Acești hormoni se constituie în primul mesager lipolitic; al doilea mesager este sistemul complex proteinkinaza A-adenilatciclază-cAMP-calciu (vazi cap. 36). Acest mesager secundar pare a fi răspunzător de hidroliza TAG în glicerol și acizi grași neesterificați (liberi — cînd sînt prezenți în plasmă). În afara reglării umoral/nervoase, activitatea TAG lipazei este dependentă și de nivelul de substrat; ea este crescută în mușchii ce conțin cantități crescute de TAG.

Soarta glicerolului după lipoliză. Țesutul adipos, este complet lipsit de o glicerokinază, enzimă care ar putea determina fosforilarea glicerolului (Go) în alfa Go-fosfat (GoP); în acest fel este împiedicată resinteza esterificării locale instantanee a Go cu acizii grași (FA). Astfel că glicerolul (indice fidel al intensității lipolizei) părăsește celula adipoasă împreună cu acizii grași fiind transportați către principlele sedii de utilizare: ficatul și musculatura (striată și miocardică), unde intră în glucoliză sau gluconeogeneză.

Soarta acizilor grași după lipoliză. Oxidarea acizilor grași. (Oeriu, 1974; Coleman, 1980, Lehninger 1975). Acizii grași ce pleacă din țesutul adipos sînt preluați în țesuturile ce necesită procese de eliberare de energie sau pentru resinteză. Pricipalul efect al preluării lor este betaoxidarea exergonică a acestora.

Betaoxidarea acizilor grași (fig. 32.23) are loc la nivelul mitocondriilor și al peroxisomilor *. Pentru a pătrunde în mitocondrie acidul gras

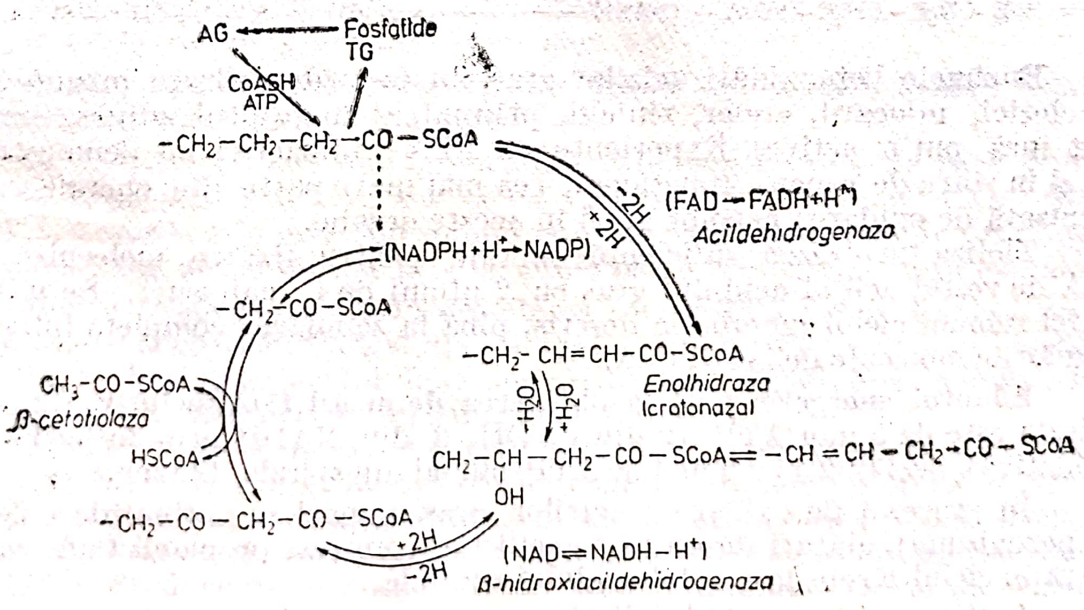

AG
Fosfatide
TG
CoASH
ATP
–CH2–CH2–CH2–CO–SCoA
–2H
+2H
(FAD→FADH+H+)
Acildehidrogenaza
(NADPH+H+→NADP)
–CH2–CO–SCoA
–CH2–CH=CH–CO–SCoA
–H2O
+H2O
Enolhidraza
(crotonaza)
CH3–CO–SCoA
β-cetotiolaza
HSCoA
CH2–CH–CH2–CO–SCoA ⇌ –CH=CH–CH2–CO–SCoA
OH
–CH2–CO–CH2–CO–SCoA
+2H
–2H
(NAD⇌NADH–H+)
β-hidroxiacildehidrogenaza

Fig. 32.23. Betaoxidarea acizilor grași în spirala lui Linnen (vezi text).

---

* Peroxisomii sînt organite (organele) citoplasmatice ubicvitatare (deseori semnificate sub denumirea de microsomi) cu un diametru de 0,1—0,5 µm.

trebuie legat de o *enzimă de transport* : carnitin- transferaza (I și II) (Girard, 1985). (Este de presupus că un mecanism asemănător favorizează reintrarea FA în celulă.

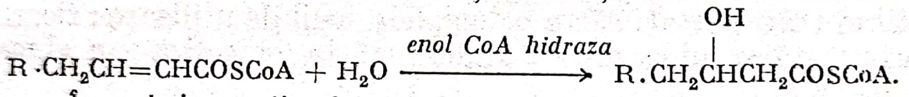
Oxidarea propriu-zisă începe la nivelul carbonului beta (al doilea situat față de carbonul carboxilic), cu scurtarea repetată a lanțului de acid gras cu cite un fragment de doi atomi de carbon (spirala lui Linnen): $R-\overset{\textit{beta}}{CH_2}-\overset{\textit{alfa}}{CH_2}COOH$.

Există un ciclu de patru reacții care se repetă regulat în tot cursul procesului betaoxidării; la fiecare parcurgere a acelorași etape biochimice ia naștere un acid gras avînd 2 atomi de carbon mai puțin decît cel din care provine.

În prealabil însă, sub acțiunea *tiokinazei*, acidul gras este activat prin combinarea cu grupa $-SH$ a coenzimei A. În fapt, donatorul de energie (ATP) activează coenzima A, care, la rîndul ei, activează molecula de acid gras: $R\cdot CH_2CH_2CH_2COOH + CoA - SH + ATP \xrightarrow{\textit{tiochinaza}} R\cdot CH_2CH_2CH_2CO - SCoA + AMP + 2P$.

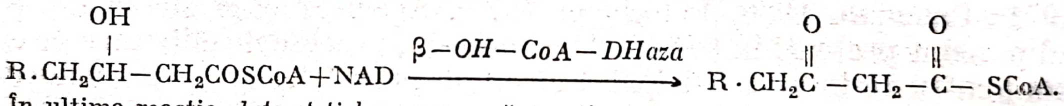
Acilcoenzima A este oxidată la nivelul carbonului beta de *dehidrogenaza flavoproteinică* cu apariția unui acid gras nesaturat: $R\cdot CH_2CH_2CH_2COSCoA + FAD \xrightarrow{\textit{acil CoA oxidaza}} RCH_2CH{=}CHCOSCoA + FADH_2$. Această reacție este reversibilă atunci cînd coenzimă este $NADPH^+$, compus obținut în șuntul pentozic.

În etapa următoare se fixează o moleculă de apă (hidratare) la nivelul dublei legături, cu apariția unui betahidroxiacil-CoA, sub acțiunea unei *enolhidraze* (crotonaze):



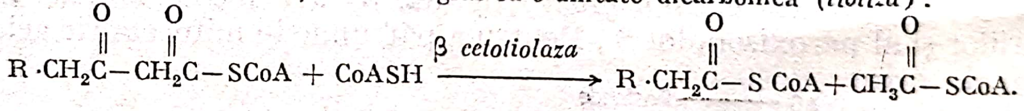
$$R\cdot CH_2CH{=}CHCOSCoA + H_2O \xrightarrow{\textit{enol CoA hidraza}} R.CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_2COSCoA.$$

În a treia reacție, *beta(3) hidroxiacildehidrogenaza*, avînd NAD ca grupa reactivă, transformă forma *hidroxi-* în formă *ceto-* a acil-CoA:



$$R.CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}H-CH_2COSCoA+NAD \xrightarrow{\beta-\textit{OH}-\textit{CoA}-\textit{DHaza}} R\cdot CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA.$$

În ultima reacție, *betacetotiolaza* ușurează reacția cetoacidului$-$CoA cu altă moleculă de CoA, scurtînd concomitent lanțul de acid gras cu o unitate dicarbonică *(tioliză)*:



$$R\cdot CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA + CoASH \xrightarrow{\beta\ \textit{cetotiolaza}} R\cdot CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S\,CoA+CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA.$$

Enzimele betaoxidări acizilor grași au fost identificate în mușchii scheletici, miocard, creier, rinichi, plămîni și în țesutul adipos (unde sînt însă puțin active). Experiențe cu FFA radioactivi au demonstrat că, și în stare de repaus funcțional, cea mai mare parte din energie este furnizată de oxidarea acizilor grași în aceste organe.

Tioliza furnizează suficientă energie pentru fixarea moleculei de CoA de restul acil al acidului gras cu 2 atomi de C mai scurt. Se poate astfel reînnoi ciclul metabolic descris, pînă la scindarea completă într-un număr de molecule de acetil CoA.

Bilanțul energetic pînă la obținerea de acetil CoA inclusiv, dintr-o spirală este de 5 mol ATP (2 din FADH, 3 din NADH prin fosforilarea oxidativă), deci (n/2-1) x 5 mol de ATP numai din spirala Linnen.

În procesul de oxidare a acizilor grași impari se obține (de obicei în peroxisomi), alături de un rest acetil CoA, un rest propionil CoA, care intră în ciclul Krebs la nivelul acidului succinic.

La fel ca și în cazul glucolizei, care se termină la compusul piruvat, ce are mai multe posibilități evolutive (vezi pag. 82), și în cazul lizei acizilor grași (betaoxidare) se formează un compus pivot; acesta este acetil CoA (fig. 32. 24), care, în funcţie de necesităţile de energie ale organismului sau de alţi factori de reglare sau patologici, poate urma mai multe căi.

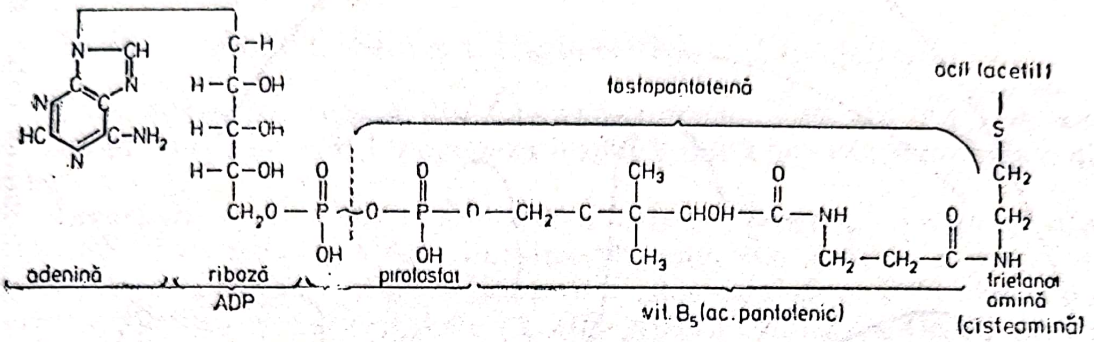


Fig. 32.24. Coenzima A. Coenzima A ocupă un loc central în metabolism, deoarece intervine într-un punct nodal, comun metabolismelor glucidic, lipidic şi proteic. Produsul intermediar major al metabolismului glucidic, lipidic şi al unor aminoacizi este acetatul. Forma metabolică activă a acestuia este acetil CoA, în care radicalul acetil este cuplat printr-o legătură macroergică de tip tiol (vezi şi p. 11). Căile pe care le poate urma CoA cuplată de radicalii acetil sînt cele care îi conferă atributul de enzimă centrală.

inv. 137380

Căile acetil CoA pot fi :

1. degradarea acesteia în ciclul Krebs în care, pentru fiecare mol de acetil CoA, se obţin 12 mol ATP (vezi pag. 200). Reacţia este puternic exergonică şi apare mai ales în perioadele de efort fizic şi în perioadele de post (vezi mai jos).

2. Acetil CoA este un important agent de acetilare, luînd parte la formarea acetilcolinei, acetilglucozaminei etc.

3. În anumite situaţii, în faza anabolică, acetil CoA este folosită pentru resinteza de acizi graşi (vezi pag. 103).

4. Majoritatea lipidelor complexe (colesterol, steroli), hemul, bazele purinice sînt formate tot de la acetil CoA.

5. Se pare că cea mai importantă cale metabolică pe care acetil CoA se angajează este calea cetogenezei hepatice (fig. 32.25.). Această cale este sub dublul control pancreatic insular (insulină/glucagon). Din acetil CoA se produc zilnic peste 200 - 300 g corpi cetonici.

Corpii cetonici apar prin deacilarea ireversibilă a 2 mol acetil CoA formîndu-se acetilacetilCoA şi apoi acidul acetilacetic, iar prin reducerea acestuia se formează acidul beta hidroxibutiric. Eliminarea acestora în urină se face ca acetonă (dar în cantităţi infime).

Formarea de corpi cetonici este o cale care se dezvoltă în momentul lipsei de NADPH din ciclul pentrozic, compus necesar resistezei de acizi graşi, deci atunci cînd disponibilitatea de acetil CoA întrece disponibilitatea de metabolizare a glucozei. Acest fenomen nu este nicidecum un fenomen patologic. Producerea de corpi cetonici trebuie înţeleasă ca cel mai fiziologic proces de producere de energie rapid utilizabilă în perioadele în care nu există disponibilităţi crescute de glucoză. Aceste perioade sînt se fapt cele mai frecvente din viaţa unui organism. S-a arătat că la o creştere a corpilor cetonici la 3 mmol/l ei devin cel mai important element de suple-

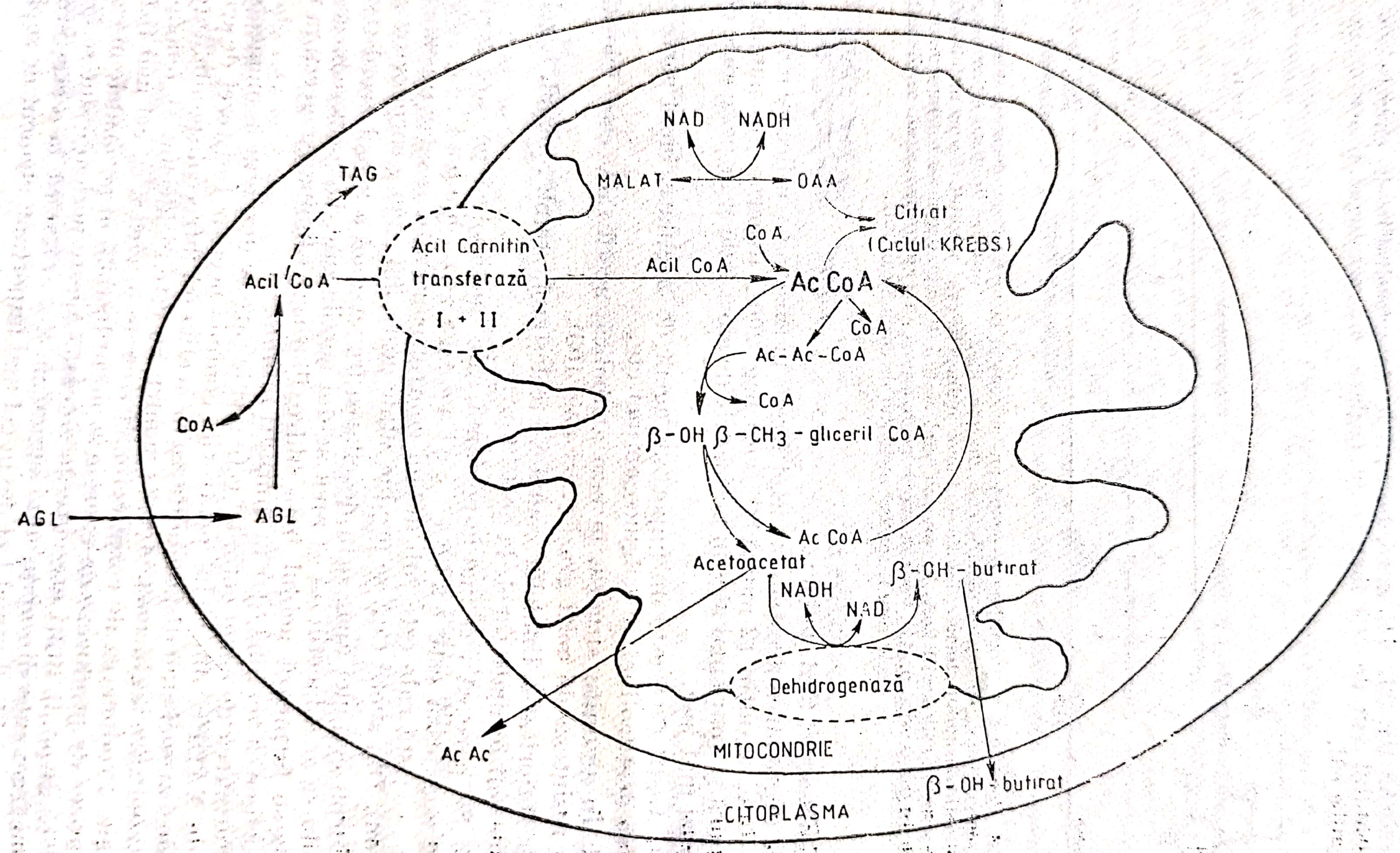

NAD
NADH
MALAT
OAA
Citrat
(Ciclul KREBS)
TAG
Acil Carnitin transferază I + II
Acil CoA
Acil CoA
CoA
Ac CoA
CoA
Ac-Ac-CoA
CoA
CoA
β-OH β-CH3-gliceril CoA
AGL
AGL
Ac CoA
Acetoacetat
β-OH-butirat
NADH
NAD
Dehidrogenază
Ac Ac
MITOCONDRIE
β-OH-butirat
CITOPLASMA

Fig. 32.25. Formarea corpilor cetonici în ficat; AGL = acizi grași liberi, CoA = coenzima A, TAG = triaciliglicerol (trigliceride), AcAc = = acetilacetat, OAA = acid oxalacetic.

ere energetică a sistemului nervos central. Prin folosirea lor, organismul (în special musculatura) își protejează rezervele de glucoză.

Toate țesuturile au capacitatea de a extrage copii cetonici din circulație și a-i metaboliza în acetilCoA, și apoi în cadrul ciclului Krebs.

Faza anabolică. Sinteza trigliceridelor. Lipogeneza

Faza anabolică constă din formarea intracelulară de TAG *de novo* din acizi grași și glicorol. Lipogeneza implică două aspecte metabolice distincte:

Încorporarea în celula adipoasă a acizilor grași neesterificați liberi (AGL, FFA) transportați de albumina plasmei, sau a celor eliberați din trigliceridele chilomicronilor și lipoproteinelor ciculante. FFA sînt supuși ulterior esterificării intracelulare cu alfa-glicerofosfatul (α-Go-P) derivat din glucoliza locală.

Procesul de extragere a acizilor grași din TAG este asigurat de lipoprotein-lipaza (Savard, 1987) (va fi discutat la metabolismul formelor de transport a lipidelor) *. Pătrunderea acidului gras în celulă se face prin intermediul unei proteine membranare de 51 kD (Guertin, 1986) (S-ar putea ca procesul membanar să fie echivalent cu cel mitocondrial, în care este implicată aciltransferaza și carnitina, vazi și pag. 100 și 102).

Sinteza de novo de acizi grași cu esterificare ulterioară cu α-glicerofosfat. Biosinteza *de novo* de acizi grași are loc aproape exlusiv în țesutul adipos (în ficat, mai puțin de 5%) (fig. 32.26). Sursa ei principală este

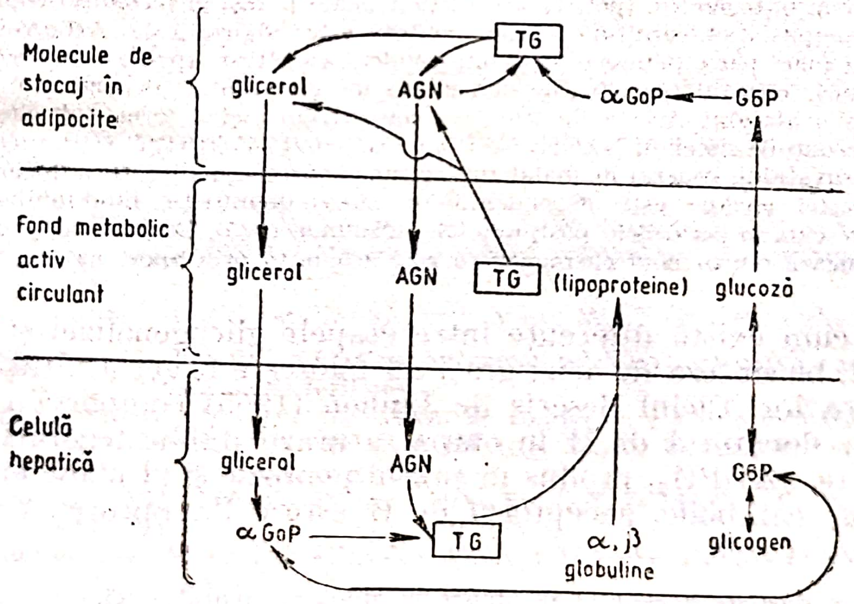


Fig. 32.26. Căile și compartimentele metabolice ale lipidelor. AGL(AGN = neesterificați) au circuite bidirecționale, putînd fi esterificați și eliberați din combinația cu α-glicerofosfatul (α-GoP), pe cînd glicerolul, eliberat din hidroliza trigliceridelor, nu mai poate fi reutilizat; el părăsește astfel celula grasă. De aceea glicerolul este un indice fidel al lipolizei. Numai ficatul posedă glicerokinază, și are deci capacitatea de a esterifica AGN. Termodinamic, esterificarea beneficiază, pe de o parte de desfacerea legăturii macroergice dintre acil și CoA, și, pe de altă parte, de desfacerea fosfatului macroergic al α-GoP.

---

* Țesutul nervos nu posedă lipoproteinlipază, astfel că nu poate prelua TAG. Acesta este unul din motivele pentru care țesutul nervos utilizează, ca importantă sursă de energie, corpii cetonici, formați în ficat.

glucoza. Insulina stimulează conversia totală a glucozei în trigliceride, care furnizează „pietrele de construcție” ale acizilor grași (acetil Co-A), cît și glicerolul activat (adică glicerolul fosfatat), indispensabil esterificării, precum și donatorii de H ($NADPH_2$), obținuți în *ciclul* pentozic și al *malic enzimei* (fig. 32.27).

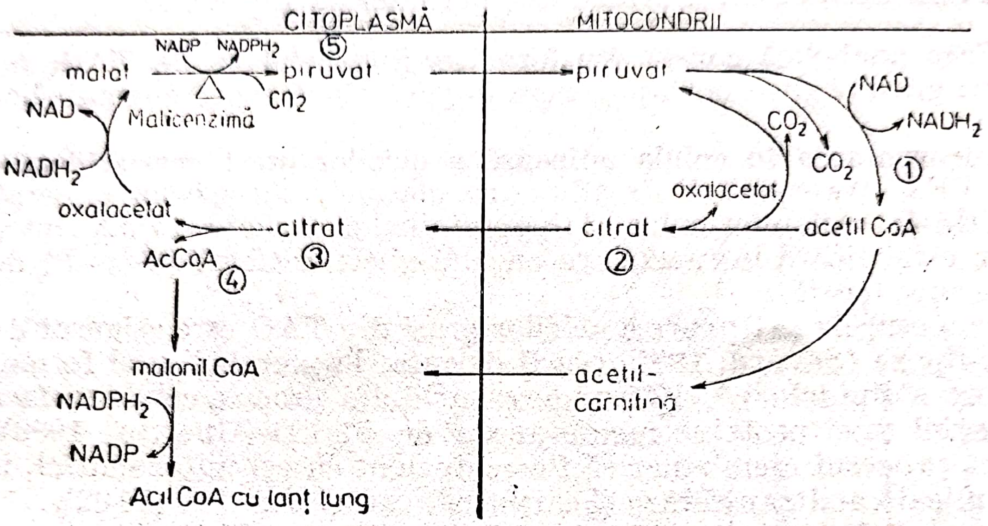
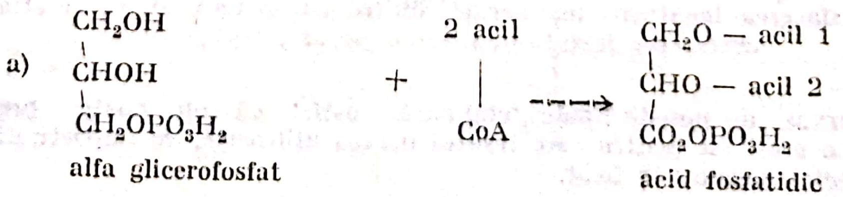


Fig. 32.27. Ciclul malic-enzimei. Conversia glucozei în piruvat este localizată în fracția solubilă („supernatantă” la ultracentrifugare) a citoplasmei. Transformarea piruvatului în AcCoA are loc exclusiv în mitocondrii. (pct. 1). Acetil CoA poate părăsi mitocondria cuplat cu carnitina, într-un compus acetilcarnitină, a cărei sinteză este catalizată de AcCoA-carnitintransferază. Cea mai mare parte părăsește însă mitocondria ca citrat (pct. 2). În fracțiunea solubilă a citoplasmei, citratul (pct. 3) este descompus de citratliază, dependentă de ATP, în AcCoA (pct. 4) și oxalacetat. Acesta din urmă este convertit în malat, formă sub care vehiculează 2 atomi de H, cedați de sistemul $NADH_2/NAD$ spre sistemul $NADPH_2/NADP$. Ciclul se încheie cu reintrarea piruvatului, generat de malat sub acțiunea enzimei malice, în mitocondrie (pct. 5) Activitatea acestei enzime este dependentă de starea de nutriție, fiind inhibată de foame (glucagon) și crescută în perioadele postprandiale (insulinogeneză). Deci, această enzimă acționează numai cînd energogeneza este asigurată prin aport extern.

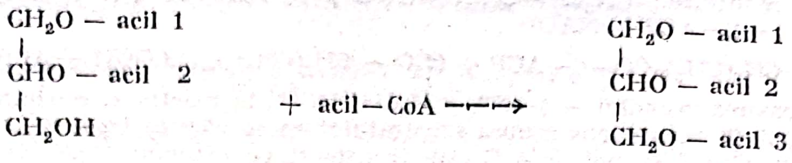
După cum există diferențe între etapele glicogenolizei și ale glicogenogenezei, biosinteza de acizi grași nu folosește exact aceleași etape cu beta-oxidarea lor. Ciclul descris de Linnen (1955) comportă o diferență (fig. 32.23): donatorul de H în etapa saturării dublei legături alfa-beta a acizilor este $NADPH_2$, produs în șuntul pentozic și al malic enzimei, pe cînd, în sens catabolic, acceptorul de H este o flavoproteină (FAD sau FMN).

La fiecare repetare a ciclului se ajunge la alungirea lanțului acilic cu cîte o unitate dicarbonică. În etapa finală, acizii grași, sub formă de acil-CoA sînt reesterificați de alfa-glicerofosfat, cu apariția acidului fosfatidic; într-o primă etapă are loc formarea de diacil glicerol (Sodeman, 1985), pentru ca apoi fosfatul să iasă din molecula acidului fosfatidic și locul lui să fie luat de altă moleculă de acil-CoA, cu apariția unei trigliceride (sub influența unei transferaze):



$$a)\quad \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OPO_3H_2 \\ \text{alfa glicerofosfat} \end{array} + \begin{array}{c} \text{2 acil} \\ | \\ CoA \end{array} \dashrightarrow \begin{array}{l} CH_2O - \text{acil 1} \\ | \\ CHO - \text{acil 2} \\ | \\ CO_2OPO_3H_2 \\ \text{acid fosfatidic} \end{array}$$

b)



$$\begin{array}{l} CH_2O - \text{acil } 1 \\ | \\ CHO - \text{acil } 2 \\ | \\ CH_2OH \end{array} + \text{acil}-CoA \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2O - \text{acil } 1 \\ | \\ CHO - \text{acil } 2 \\ | \\ CH_2O - \text{acil } 3 \end{array}$$

În organism, lipogeneza are loc atunci cînd există un surplus de glucide, adică atunci cînd un surplus de piruvat este disponibil pentru a forma mai mult AcCoA decît este necesar pentru energogeneza pe calea ciclului Krebs. Altfel spus, lipogeneza este crescută atunci cînd cerința energetică este scăzută (Garber, 1983 a).

Concomitent cu formarea de AcCoA din piruvat, se reduce NAD și, indirect, NADP, ceea ce face să crească rapoartele: acetil CoA/ CoA-SH, $NADH_2$/NAD și $NADPH_2$/NADP, condiție care determină orientarea ciclului acizilor în sens anabolic.

Lipogeneza are loc atît în mitocondrii cît și extramitocondrial. În primul caz, donatorul de H este $NADH_2$, iar rolul acestei căi este de a lungi lanțul acizilor grași existenți. Sinteza extramitocondială, cea mai importantă, utilizează numai $NADPH_2$, și este folosită pentru sinteza *de novo*, de la început (din acetat).

Biosinteza acizilor grași cu catenă lungă, din acetil CoA, este realizată prin două procese majore (Wakil, 1986):

● sinteza de malonil CoA din acetil CoA, sub influența acetil CoA carboxilazei:
$CH_3CO-SCoA + ATP + CO_2 \rightarrow HOOCCH_2-CO-SCoA + ADP + Pi$,

● conversia acetil CoA și malonil CoA la acizi grași, sub influența complexului enzimatic acid-gras sintetază: $CH_3CO-SCoA + 7\ HOOCCH_2CO-SCoA + 14\ NADPH + 14\ H^+ \rightarrow$
$CH_3CH_2(CH_2CH_2)_6CH_2COOH + 14\ NADP^+ + 6\ H_2O + 8\ CoASH + 7\ CO_2$.

Acetil CoA carboxilaza este o biotin enzimă, ce funcționează cu două subfracțiuni funcționale (de 250 KD):

— carboxilaza ce determină carboxilarea biotin dependentă a unei protein-biotin-carboxil-carrier (BCCP):

$$\text{Bitoin BCCP} + ATP + HCO_3^- \xrightarrow{Mn^{2+}/Mg^{2+}} \text{carboxibiotin}-BCCP + ADP + Pi$$

— transcarboxilaza, ce determina transferul grupului carboxil pe un acceptor acetil, cu formarea de malonil CoA:

$$\text{carboxi}-BCCP+\text{acetil CoA} \longrightarrow \text{biotin BCCP}+\text{malonil CoA}$$

Ca toate enzimele PIKES anabolice, activarea acetilCoA carboxilazei este dependentă de defosfatare (fiind inhibată de fosforilare).

Acid gras sintetaza este o enzimă extrem de complexă. Ea este formată din două subunități identice ca structură și funcție (I și II) (fig. 32.28), fiecare din ele conținînd trei domenii (I, II, și III) cu 8 unități catalitice:

— acetiltransacilaza (AT): $CH_3CO-SCoA + HO-Ser\ (AT) \rightarrow CH_3CO-O-Ser(AT) +$
$+ CoASH$ (1)

— malonil transacilaza (MT): $HOOCH_2CO - SCoA + HO-Ser\ (MT) \rightarrow HOOCCH_2CO - O -$
$- Ser(MT) + CoASH$ (2)

— β-ketoacil—ACP sintetaza (KS) (enzima de condensare), complex ce conțin grupul activ ACP ce conține panteteină: $CH_3CO-O-Ser(AT) + HS-Cys(KS) \rightarrow CH_3CO-Cys\ (KS) +$
$+ HO-Ser(AT)$ (3a)
$HOOCCH_2CO-O-Ser(MT) + ACP-SH \rightarrow HOOCCH_2-CO-S-ACP +$
$+ OH - Ser\ (MT)$ (3b)

ACP este o proteină carrier pentru acil (ACP) ce conține ca grup prostetic 4′ fosfopanteteina: $CH_3CO-S-Cys\ (KS) + HOOCCH_2CO-S-ACP \rightarrow CH_3COCH_2CO-S-ACP+$
$+ CO_2 + (KS)$ (3c)

— β ketoacil —ACP reductataza: $CH_3COCH_2CO-S-ACP + NADPH + H^+ \rightarrow$
$\rightarrow CH_3CHOHCH_2CO-S-ACP + NADP^+$ (4)

— β hidroxiacil—ACP—dehidrataza: $CH_3CHOHCH_2CO-S-ACP \rightarrow$ trans — CH_3CH =
= $CHCO-A-ACP + H_2O$ (5)

— enoil—ACP reductaza: $CH_3CH—CHCO—S—ACP + NADPH + H^+ \rightarrow CH_3CH_2CH_2CO—$
$—S—ACP + NADP$ (6)

— tioesteraza: $CH_3(CH_2)_nCO—S—ACP + H_2O \rightarrow CH_3(CH_2)_{n(=14)}COOH + ACP—SH$ (7)

După formarea grupului $—S—CO—CH_2CHOHCH_3$ în reacția 4, celelalte grupări catalitice (reacțiile 5, 6, 7) vor acționa asupra substratului ce se găsește legat de zona funcțională a ACP. După reacția 7 grupul de 4 C este transferat pe reziduul —SH Cys al KS, iar de grupul panteteinic al ACP se va atașa o nouă moleculă malonil (trecută în prealabil prin MT). Decarboxilarea malonilului în reacția 3c se produce, apoi, concomitent cu condensarea cu cei 4 C de pe grupul SH al Cys (KS). În acest fel se reeditează reacțiile 5, 6, 7. Ciclul se repetă de 7 ori pînă la formarea palmitatului.

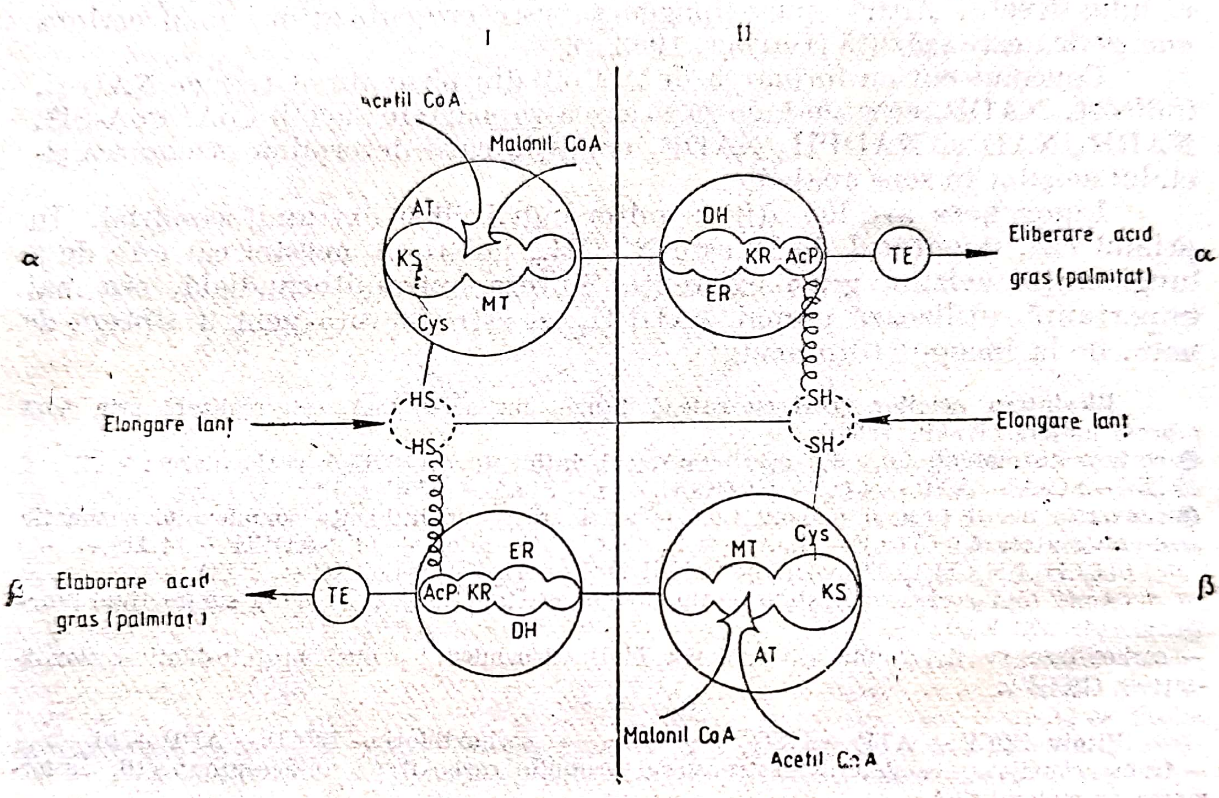


Fig. 32.28. Structura enzimei acid-gras sintetază. Enzima prezintă o serie de grupări catalitice, organizate pe domenii globulare, legate între ele prin lanțuri polipeptidice. S-au izolat trei domenii: I, care conține AT (grup funcțional specific OH—Ser), MT (grup funcțional specific HO—Ser) și KS (grup funcțional specific HS—Cys); acest domeniu se numește domeniu de intrare și elongare; II, care conține KR, DH și ER; între domeniul I și II se găsește ACP (grup funcțional specific panteteina), la nivelul zonei de elongare; III. conține doar TE. În figură sînt prezentate unitățile catalitice în funcție de mărimea lor, adică de greutatea moleculară. Acid gras sintetaza este formată din două subenzime identice ca structura și funcție, fiecare posedind două zone, prima de intrare și a doua de ieșire a acidului gras.

Urmările lipogenezei sînt diferite în țesuturile care concură la acest proces: în țesutul adipos formarea trigliceridelor duce la depozitare pînă în momentul activării lizei lor, în timp ce în ficat producerea de trigliceride este destinată exportului; sub formă de VLDL, trigliceridele hepatice vor fi preluate de țesuturi (în special adipos) prin intermediul lipoproteinlipazei.

Fiziopatologia metabolismului trigliceridelor

Fiziopatologia TAG-genezei (lipogenezei)

Scăderea genezei de TAG. Tulburări ale genezei de lipide neutre (TAG) nu au fost puse în evidență în mod direct. Se poate presupune alterarea sintezei lor doar în abeta și analfalipoproteinemii, dar și în aceste boli deficitul pare a fi mai probabil la nivelul apoproteinelor și nu la nivelul sintezei de TAG; la astfel de bolnavi există unele țesuturi în care s-au găsit depozite de TAG.

Este mai probabil ca, dată fiind importanța TAG în economia organismului, defectele enzimatice ale lipogenezei să nu fie compatibile cu viața.

Creșterea genezei de TAG. Hipertrigliceridemiile sînt situații obișnuite în practica clinică. Totuși nici ele nu pot fi încadrate în categoriile defectelor de geneză, ci mai degrabă în cele ale tulburărilor factorilor reglatori (vezi cazul diabetului zaharat) sau a scăderii epurării / preluării (ca în ateroscleroză, hepatite, hipotiroidism).

Fiziopatologia lipolizei

Creșterea lipolizei. Tulburări intrinseci ale căii lipolitice nu au fost descrise. Hiperlipacidemiile nu sînt consecința tulburării metabolice propriu zise ci a factorilor de reglare a lipolizei (în special a celor hormonali). Orice modificare în raportul lipoliză (v. p. 99) lipogeneză (pag. 103) va fi însoțit de creșterea producției de acizi grași și glicerol, care, în funcție de factorul patogenic dominant, vor urma diferite alte căi biochimice.

De exemplu în diabetul zaharat insulinodependent, datorită lipsei hormonului fazei anabolice (insulina) crește lipoliza și producerea de corpi cetonici. Același fenomen se petrece în hipertiroidism, feocromocitom, acromegalie (vezi vol. I, cap. 13) și inaniție (faza catabolică activată), precum și în unele stări cașectizante (anorexie nervoasă, neoplazii întinse). Manifestările clinice datorate numai hiperAGL nu sînt cunoscute; se poate presupune că TAG participă în formarea trombozelor și aterosclerozei.

Scăderea lipolizei a fost descrisă în special ca tulburare genetică în sindroame rare. Ea se observă însă și după anumite droguri și toxice.

Boala Wolman sau xantomatoza primitivă familială este o lipoidoză generalizată ce prezintă calcificări suprarenale; afectarea acestor glande pare a fi cauză de moarte. Acumularea de lipide neutre (TAG) este însoțită de acumularea de esteri de colesterol în ficat, ganglioni, ochi (Gajdos, 1971). Deficitul este absența lipazei acide (pH optim de acțiune 4,6) lizozomale din toate celulele; lipsa alterărilor cerebrale poate fi explicată prin scăderea activității de sinteză a TAG în țesutul cerebral, care utilizează ca energie preferențial corpi cetonici, iar ca material plastic alte lipide complexe. Boala nu se însoțește de modificări ale lipidelor plasmatice și nici ale metabolismului energetic. Faptul că, pe lîngă acumularea de TAG, se observă și acumlarea de esteri de colesterol face probabilă existența concomitentă a unui defect de colesterol-esterohidrolază acidă (Hâncu, 1986) (vezi și pag. 120).

Deficitul funcției lipazei proteinkinaz-A-dependentă a fost implicat în patogenia diferitelor forme familiale de obezitate. În aceste forme se observă că mobilizarea glicerolului după agenţi lipolitici este diminuată (vezi cap. 33).

Deficitul de carnitină (β dihidroxi, γ N-trimetil aminobutirat) se manifestă prin hipotonie şi miopatie lipidică (78% cazuri), modificări de ritm ale creşterii cu insuficienţă în creştere (60% cazuri), encefalopatie (18%), cardiomiopatie (20%), crize hipoglicemice însoţite de acidoză lactică noncetozică (20%) şi hepatomegalie (variabil) (Winter, 1987). Lipsa carnitinei explică incapacitatea acizilor graşi de a pătrunde în mitocondrie. În acest fel rezervele de energie ale organismului vor fi strict glucidice şi se vor epuiza rapid.

Carnitina este prezentă în organism prin aport digestiv şi prin sinteză de novo din metil-Lys numai în ficat (Rug, 1991). Ultima etapă de sinteză este catablizată de γ-butirat-betain-hidroxilază. Este transportată liberă şi esterificată în plasmă şi este eliminată urinar.

Deficitul de carnitină se prezintă sub două forme de boală:
— sistemică: scăderea carnitinei în sînge şi în ţesuturi (în special în muşchi); şi
— miopatică: nivel normal în sînge, nivel scăzut muscular.

Fiziopatologic, se pot individualiza două forme:
— primară: defect în sinteza de novo, defect metabolic propriu-zis;
— secundară: prin boli renale, în care creşte eliminarea, şi digestive, cînd scade aportul.

Defectele secundare, deşi frecvente, nu reprezintă boli de metabolism. Defectele primare pot fi datorate şi modificării penetrării carnitinei circulante în celulă.

Efectul post terapie cu carnitină poate diferenţia cele două tipuri de boli: în formele secundare efectul administrării carnitinei este spectacular, mai ales la nivelul creşterii. În celelalte cazuri tratamentul este simptomatic: glucoză în perfuzii (Hug, 1983, Auerbach, 1983).

Deficitul de carnitină apare mai ales sub forma deficitului de enzimă mitocondrială: carnitin-palmoitoil-transferază de tip I şi II. Enzima se găseşte situată pe membrana externă faţa internă (tipul I) şi pe membrana externă (tipul II). Deficitul de o carnitin-palmoitoil-transferază tip II se însoţeşte de boală neonatală multiorganică letală (Hug, 1991).

Tulburarea betaoxidării se poate manifesta de la blocaj total la scădere uşoară.

Blocarea betaoxidării acizilor graşi este un fenomen produs de toxice, ca de exemplu *hipoglicin* (extras din *Biglia sapida*). Urmarea este acumularea de acetilCoA, blocarea gluconeogenezei şi hipoglicemie, cu epuizarea resurselor intracelulare de ATP (Bassols 1986).

Scăderea oxidării acizilor graşi a fost semnalată şi în acidemia glutamică (pag. 160), în care acumularea de acizi organici determină apariţia unui miros mixt (necaracteristic). Afecţiunea se întîlneşte în letargia postnatală şi se prezintă cu vomă şi comă acidocetozică.

În cadrul afectării β-oxidării s-au descris recent mai multe forme clinico-fiziopatologice, legate de deficitele căii la diferite nivele enzimatice (Chen, 1987, Schram, 1987):

Deficitul total al beta-oxidării, prin lipsa celor 4 enzime (acilCoA oxidaza, enoilCoA hidraza, 3-OH—CoA-dehidrogenaza și β-ceto-tiolaza) este semnalat în sindromul Zellweger, caracterizat prin afectare cerebrohepatorenală, creșterea acizilor grași cu lanț foarte lung *(very long chain fatty acids*, VLCFA).

Deficitul parțial, prin scăderea la 15% a activității acilCoA oxidazei și β-cetotiolazei; activitatea complexului enoilCoA hidraza-3-OH—CoA—DHaza este normală. Forma clinică se descrie în cadrul adrenoleukodistrofiei nou-născutului. Boala este interpretată ca variantă mai benignă a primei (s. Zellweger). În această afecțiune există mRNA pentru enzimele lipsă, fapt ce sugerează un defect de translație a mRNA sau o degradare a enzimei înainte de a intra în peroxisomi (enzima este sintetizată de lanțurile de poliribozomi).

Defect izolat de β-cetotiolază (3 oxo-acil-CoA-tiolaza, E.C 2.3.1.16), cu manifestări clinice și biologice asemănătoare, dar în care numai activitatea enzimei specificate este redusă la — 10%.

Deficit neizolat de β-oxidare, apărut în adrenoleukodistrofia X-lincată, cu debut la 3—5 ani, în care cele 4 enzime sînt prezente imunologic, dar, probabil, afuncționale. Faptul că boala își are debutul mai tardiv sugerează că probabila β-oxidare mitocondrială este relativ normală și funcția mitocondriilor pe această linie metabolică poate suplini într-o măsură activitatea peroxisomilor.

Boala Refsum aparține fiziopatologic insuficiențelor în oxidarea acizilor grași. Există în alimentație unii acizi grași cu structură complexă, precum acidul fitanic (acid vegetal) care prezintă numeroase ramificații metil. Aceste ramificații nu fac posibilă beta-oxidarea intramitocondrială, astfel că pentru a fi catabolizat produsul trebuie în prealabil oxidat în alfa. Lipsa unei α-oxidaze hepatice (Gajdos, 1978c) face imposibilă degradarea acidului fitanic și duce la acumularea 3—7—11—15 tetrametil hexadecanoat (acid gras ramificat). Prin acumularea acestui compus se explică patogenia bolii, care se manifestă prin demielinizare, retinită pigmentară, polineuropatie periferică, cardiopatie. Tratamentul este dietetic : înlăturarea acidului fitanic din alimentație. Boala se transmite autosomal recesiv.

Recent boala Refsum, sindromul Zellweger (cerebrohepatorenal) și condrodisplazia rizomelică punctată au fost grupate într-o singură afectare fiziopatologică ; este vorba despre leziunea peroxisomilor (tulburarea acil CoA ; dihidroxiacetonfosfat aciltransferaza). Mai mult, se pare că boala Refsum și sindromul Zellweger reprezintă aceeași boală, mai exact ar reprezenta variante fenotipice ale aceleiași mutații.

Modificarea raporturilor geneză—liză a trigliceridelor

Trigliceridele reprezintă un rezervor de energie și mai puțin un constituent structural al membranelor celulare. Organismul și-a pus la punct celule specializate și zone teritoriale specializate pentru a acumula TAG pentru perioade de presupus consum crescut și de nevoi mai mari de energie. Pentru organismul uman aceste rezervoare sînt celule adipoase, organizate în țesutul adipos, sau mai exact țesutul gras alb.

S-au descris două tipuri de țesuturi adipoase : țesut adipos alb, și țesut adipos brun. Țesutul adipos alb este cel implicat direct în funcția

Tabelul 32. X

Manifestări clinice în lipodistrofii
(modificat după Elders, 1983)

Manifestare	Afecțiune				
	Leprechaunism	Lipodistrofie totală congenitală generalizată	Lipodistrofie totală/generalizată dobîndită	Lipodistrofie parțială dobîndită	Lipodistrofia familală diabetică
transmitere	autosomal recesiv	autosomal recesiv	sporadic	sporadic (de obicei)	autosomal dominant, totdeauna familial
vîrsta de debut (recunoaștere)	copilărie mică	copilărie mică	copilărie-adult	copilărie-adult	pubertate
incidență sex	F : B = 2 : 1	F : B = 2 : 1	predominant feminin	predominant feminin	predominant feminin
sediul lipodistrofiei	generalizată	generalizată	față, trunchi, membre distal	față, trunchi superior, membre superioare	trunchi, membre
alterare musculară	absentă	+ (aspect herculean)	absentă	absentă	absentă
dermatologică	hiperkeratoză	hirsutism, xantoame eruptive	—	—	—
genitală	+++	+	+	absent	comună
hepatomegalie/ciroză	+/—	comună	comună	de obicei absentă	absentă
organomegalie	rinichi, ovar, testicul	—/+	—/+	—	—
acantosis nigricans	+++	++	+	rar	+
hipertensiune arterială	absentă	observabilă mai ales la pubertate +→++	+	absentă	comună
altele	moarte precoce, calcificări, scădere ţes. limfoid	hepatice, renale, neurologice, cardiace	—	renale, neurologice	—

+ = ușoară, ++ = moderată, +++ = severă

Tabelul 32. XI

Date de laborator în sindromele lipodistrofice
(sursa : Elders, 1983)

Investigaţie	Leprec-haunism	Lipodistrofie generalizată congenitală	Lipodistrofie generalizată dobîndită	Lipodistrofie parţială dobîndită	Lipodistrofie familială diabetică
hipertrigliceridemie	–	+++	++	+–	++
hipoglicemie „fasting”	+++	–	–	–	–
cetoză	–	–	–	–	–
rezistenţă la insulină	+++	+++	++	–	+
hiperinsulinism	+++	+++	++	–	–
receptor insulinic anormal	++	afinitate ++	–	–	–
toleranţă la glucoză	+++	++	++	++	++
disfuncţie hepatică	–	++	++	–	–
funcţie hipotalamo-hipofizară	normală	normală	normală	normală	normal
vîrstă osoasă	întîrziată	accelerată	normală	normală	normal

+++ afectare severă, ++ alterare medie, + simptomatologie uşoară

de stocaj, în timp ce ţesutul adipos brun are un rol extrem de important în consumul de energie.

Ţesutul adipos brun este acela care participă în mod special şi foarte intens la toate reacţiile termogenetice care implică raporturi intra tisulare între acizii graşi şi glucoză sau aminoacizi. Acest ţesut conţine în celulele sale o mare cantitate de mitocondrii, bogate în material metalic (Fe, Co, Cu) care îi dau culoarea brună. Ţesutul adipos brun este sediul lizei dependente de sistemul simpatic şi de catecolamine; la nivelul lui se realizează adaptarea la rece şi din el se eliberează căldura la nou-născut şi în cursul hibernărilor (vezi p. 218), în procesul termogenezei „netremurătoare”.

Mecanismul care reglează echilibrul între geneza şi liza trigliceridelor (şi în general a lipidelor din ţesutul gras, principalul responsabil de depozitarea lor) este încă insuficient cunoscut.

Tulburarea acestui echilibru a primit numele de *lipodistrofie*. Aceasta poate fi cu acumulare neadecvată sau pierdere totală sau parţială de ţesut adipos. Lipodistrofia poate fi primă sau secundară. Toate aceste multiple împărţiri trădează tocmai insuficienta cunoaştere a mecanismelor mai sus amintite.

Patogenia lipodistrofiilor de cauză necunoscută poate fi în timp cunoscută; prin aceasta afecţiunea poate fi încadrată din punct de vedere fiziopatologic la alte boli.

Există două mari categorii de lipodistrofii: cu pierdere de masă adipoasă şi cu cîştig de masă adipoasă *.

Lipodistrofiile cu pierdere de ţesut gras (tabelul 32.X, 32.XI). Deşi din punct de vedere clinic ele au fost împărţite în cinci sindroame majore (Elders, 1983), nu se cunoaște dacă reprezintă una sau mai multe entități, pentru că nu se cunoaște cauza lor. În acese situații clinice s-a studiat intens receptivitatea la insulină și s-a găsit alterată, fără a fi cunoscute exact sediul leziunii: receptor, postreceptor, prereceptor (vezi și vol I, ca p. 13).

---

* Obezitatea, ca fenomen lipodistrofic de acumulare adipoasă este descrisă în cadru mai larg al tulburărilor energetice ale organismului (Cap. 33), deşi este evidentă componenta ei lipodistrofică.

În *leprechaunism* tulburarea fiziopatologică ar fi la nivelul cuplării insulinei de receptorul ei. Afecțiunea este, din punct de vedere clinic, aproape identică cu lipodistrofia congenitală cu excepția hipertrofiei musculare și hepatice. Diferențele sînt numai de laborator (tabelul 32.XI) din care cea mai interesantă este hipertrigliceridemia a cărei cauză a fost bănuită dar nedovedită a fi:

— creșterea sintezei „adipokininei";
— creșterea acțiunii GH sugerată de creșterea scheletică rapidă și maturarea osoasă;
— defect al unei enzime necesară în depunerile lipidice subcutanate, cu păstrarea proprietăților lipogenezei normale din glucoză;
— absența țesutului adipos funcțional (brun?) cu menținerea și saturarea altor depozite adipoase celulare.

Lipodistrofia generalizată congenitală seamănă cu unele boli hipotalamohipofizare (exemplu: sindromul diencefalic al primei copilării), corticosuprarenaliene (hiperplazie congenitală de corticosuprarenală), hipertiroidism; cu toate acestea funcțiile hormonale sînt normale.

Forma dobîndită de boală (lipidistrofia generalizată dobîndită) are o evoluție progresivă (sindromul Barraquer-Simmonds) cu debut unilateral în 1/2 superioară a corpului și a fost asociată cu modificări ale factorilor imunologici (anticorpi antiadipocit și hipocomplementemie C3), fiind și mult mai frecventă la femei. Cînd forma de boală este numai *parțială* afecțiunea se cheamă *lipodistrofie parțială dobîndită* și a fost asociată cu numeroase afecțiuni: tulburări ale sistemului nervos central (boala Charcot), hipertiroidism, diabet zaharat, tulburări ale ciclului menstrual, disovarii, hipogonadism, și hipocomplementemie C3. În cadrul acestei ultime forme a fost descrisă ca entitate separată și *lipodistrofia diabetică* (Lawrence).

S-au mai descris entititi clinice diferite de lipodistrofii, dar, care, din lipsa unor cazuri mai numeroase, nu au putut fi încadrate:

— *adiposis dolorosa, paniculitis acutis, metastasis fat necrosis.*

Lipodistrofii cu cîștig de țesut gras. *Lipomatoza multiplă simetrică* este cel mai cunoscut exemplu din această formă de boală. Ea este totdeauna dobîndită, și apare cu precădere la bărbați și mai ales la alcoolici. Formele scapulo-cervicale se numesc adipomatoza Launois-Bensaude, cele cervicale boala Madelung, iar cele inferioare Roth-Paillard. Predispoziția familială nu este clară și nici modificarea raporturilor lipidelor plasmatice nu este constantă. Boala are ca patogenie insensibilitatea țesuturilor la catecolamine; după administrarea acestora nu crește cAMP. Tratamentul este estetic.

Lipoamele sînt tumori benigne, încapsulate, constituite din țesut adipos aparent normal. Cu toate acestea, între aspectul țesutului adipos recoltat biopsic de la obezi supuși unei perioade de foame (perioadă în care lipoliza este maximă) și țesutul adipos din lipoame, există diferențe; în primul caz, paralel cu acumularea de catecolamine în jurul adipocitelor, se formează în lungul membranei acestor celule numeroase vezicule de pinocitoză, aspect neîntîlnit în lipoame în aceleași condiții. Acest aspect sugerează fie existența unei insensibilități la hormonii lipolitici a depozitelor adipoase din lipoame, fie un defect de inervație simpatică localizat în zonele de constituire ale acestor tumori benigne.

Forma de boală cu lipoame multiple dureroase este boala Dercum, ce apare frecvent la obezii care slăbesc, în hipotiroidismul tratat și chiar în hipertiroidism (obs. personale).

Metabolismul fosfolipidelor

Componente intrinseci ale tuturor membranelor celulare, fosfolipidele sînt un grup relativ omogen de substanțe chimice. Ele au ca element comun existența în moleculă a unui acid gras (sau a mai multor acizi grași) (tabelul 32.XII), legați de glicerol-fosfat (fig. 32.29); de acest grup se leagă un alt grup activ, ce imprimă o anumită funcție fosfolipidului în cauză formînd : lecitină, cefalină, fosfatidilcolină, fosfatidil-serină, derivați de inozitol (tabelul 32.XIII), plasmalogel, cardiolipină (difosfatidilglicerină).

Tabelul 32.XII

Compoziția în acizi grași a unor fosfolipide (preluat din Holub, 1984)

Fosfatidil inozitol(%)*		Fosfatidilcolină/etanolamină(%)
ac. palmitic	7	> 50
ac. stearic	40	<40 (dar crescut)
ac. oleic/linoleic	6	crescut
ac. arhahidonic	40	25
dodecahexoenoat	2	crescut

* aprox. 70—75% din fosfoinozitolul uman este Go1 : stearat, Go 2 ; arahidonat ; raportul dublelor legături în fosfo-inozitol este : monoene : diene : triene : tetraene : pentaene : 0,5 : 4,5 ; 4,1 : 83 : 7,8.

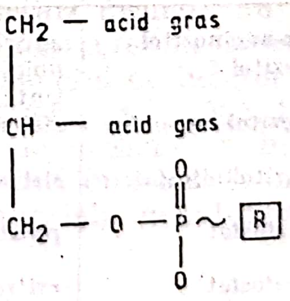


Fig. 32.29. Structura de bază a fosfolipidelor : diacilglicerofosfat.

Aceste structuri participă intens la metabolismul intermediar. Astfel *lecitina* eliberează acidul gras nesaturat din poziția doi, generînd acid arahidonic și apoi prostaglandine și leucotriene, sub influența fosfolipazei A_2 (fig. 32.30).

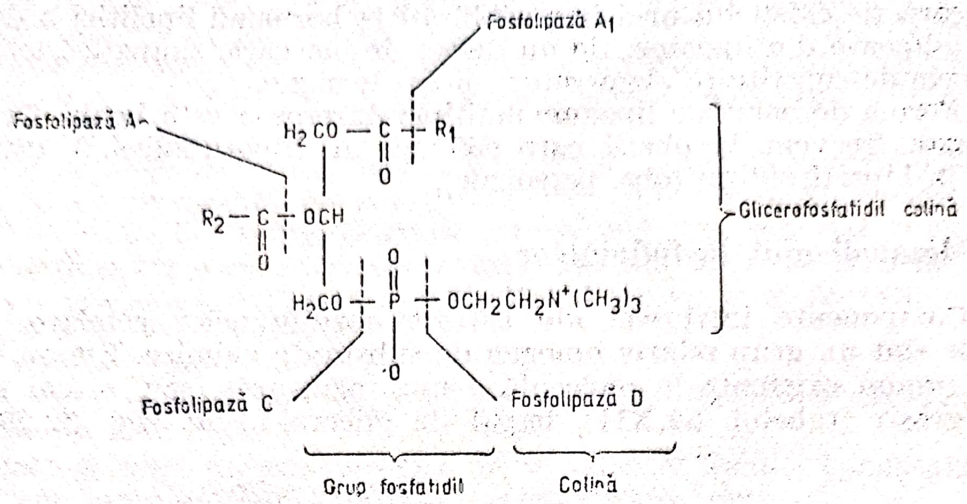


Fig. 32.30. Sediul acţiunii fosfolipazelor : R_1 = acid gras (saturat), R_2 = acid gras (nesaturat).

Importanţa *inozitolului* (fig. 32.31) rezidă în faptul că este atît ubicvitar cît şi un component de bază în activarea celulară (protein-kinaza C, vezi şi p. 328). Numeroşi derivaţi ai inozitolului observaţi în organismele vii (tabelul 32.XIII). inclusiv uman, arată diversitatea de funcţii ale acestei grupări polialcoolice uşor fosforilabilă. Dintre aceştia se desprinde ca extrem de important fosfatidil inozitolul (Holub, 1984).

Scindarea fosfatidil inozitoldifosfatului, sub influenţa unor fosfataze C, activate printr-un mecanism specific hormon-receptor hormonal, generează inozitoltrifosfat şi diacilglicerol. Primul activează sistemele de stocaj ale Ca^{2+} intracitoplasmatic producînd eflux în citoplasmă, adică producînd scăderea calciului citosolic, prin două mijloace : creşte pre-

Tabelul 32.XIII

Forme ale inozitolului

Formă	Sediu	Rol fiziologic
inozitol liber-mioinozitol	muşchi	
fosfatidil inozitol *	ubicvitar, membranar, circulant : fosfolipide	mesager secundar transport
fosfatidil inozitol-*monofosfat	sistem nervos, hepatocit	funcţie sinaptică şi de conducere nervoasă pune la dispoziţie mecansime de folosire a Ca pentru activarea trombocitară
fosfatidil inozitol-difosfat	sistem nervos, hepatocit	
inozitol hexafosfat (ac. fitic)	plante	
inozitol tetrafosfat/ pentafosfat	eritrocite(păsări) eritrocite (peşti)	
inozitol monofosfat	eritrocite (peşti)	
6 β galactiol (inozitol-galactozil)	lapte (uman/şoareci)	

* Raportul între ele (%): 90 : 5 : 5

luarea mitocondrială de Ca și crește eliberarea de Ca din celulă. Al doilea este cuplat cu proteinkinaza C, pe care o activează. Protinkinaza C cuplată cu efluxul de Ca activează răspunsul celular specific (Rasmussen, 1986).

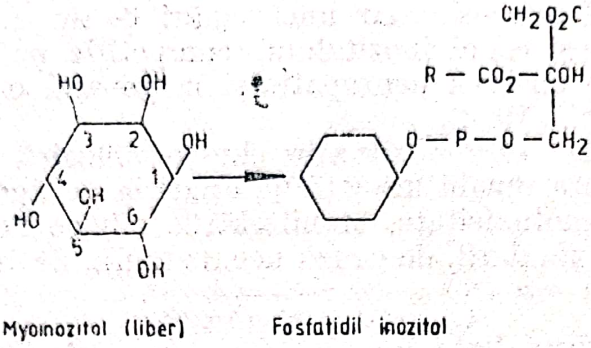


Fig. 32.31. Structura mioinozitolului și a fosfatidilinozitolului.

Diacilglicerolul poate genera și acid arahidonic, dar acesta din urmă pare a deriva mai ales din scindarea fosfatidilcolinei (Rassmussen, 1986).

Fiziopatologia fosfolipidelor (*intracelulare*)

Atît sintezei cît și catabolizării acestor compuși intracelular nu li s-au descris deficite strict legate de calea metabolică. Dar, prin funcțiile extrem de diverse pe care le au, ele pot intra în etiologia „metabolică" a numeroase alte sindroame: sfingolipidozelor, neoplazii, prostaglandinopatii, leucotrienopatii, „alergii" etc.

Fiziopatologia fosfocolinei și fosfoetanolaminei

Modificări ale căilor metabolice intracelulare ale acestor fosfolipide nu au fost descrise decît legat de derivații fosfosfingozinici. Probabil că importanța lor în procesele membranare face ca tulburarea sintezei/catabolismului lor să nu fie compatibilă cu viața. Într-adevăr atît fosfocolina cît și fosfoetanolamina sînt compuși membranari ubicvitari care au capacitatea de a fi metabolizabili prin fosfolipoliză. Fenomenul poate apare la mai multe din nivelurile structurale ale moleculei (Fig. 32.30). După acțiune, cel mai frecvent a PLA_2, noile structuri formate au un unghi diferit de aranjare față de stratul lipidic originar, creiind astfel posibilitatea de formare de „rozete" în vederea fenomenului de fuziune membranară, vezi vol I, pag. 651 și vol II pag. 137 (Pereţianu, 1985, 1987).

Se poate numai sugera că modificări ale domeniilor lipidice (ale structurii fosfolipidelor membranare) ar fi factori importanți în multiple leziuni receptoriale dat fiind integrarea receptorială membranară lipid-proteină (Meyer, 1983).

Fiziopatologia derivaților de inozitol

Deficitul de inozitol este de cele mai multe ori urmarea unei diete neechilibrate; manifestările clinice includ lipodistrofie intestinală, acumulare de TAG hepatice, hiperlipidemie, hiperlipoproteinemie (Holub, 1984).

Deficitul intracelular de inozitol a fost asociat situațiilor de hiperglicemie. Fără a fi cunoscute pe deplin relațiile dintre hiperglicemie (diabet) și formarea de inozitol, s-a arătat că insulina nu are efect benefic direct; deci, deficitul este secundar unei reglări de tip metabolic între metabolismul glucidic și cel al inozitolului (competiție pe mijloacele de transport?). Clinic se observă neuropatie și în general o proastă transmisie neuronală (Holub, 1984).

Hiperinozitolemia este o situație clinico-biologică ce se observă cîteodată în insuficiența renală însoțită de apariția de lipoproteine anormale ce provoacă hemotoxicitate. Manifestările clinice hematotoxice au fost puse pe seama acumulării, de cauză necunoscută, de inozitol (Holub, 1984).

Metabolismul sfingolipidelor

Sfigolipidele fac parte din structura membranelor celulare complexe. Sinteza lor a fost dedusă din bolile prin care catabolismul este alterat (fig. 32.32). Alterarea sintezei acestor compuși nu pare a fi compatibilă cu viața. Catabolismul este însă frecvent alterat.

Fiind sintetizate numai in situ (ele nu circulă) lipsa de catabolizare a acestor compuși determină în ultimă instanță acumularea de compuși în amonte de leziunea enzimatică cu apariția de celule spumoase (fibroblaști, leucocite). De-a lungul căii de metabolizare (fig. 32.32) s-au izolat numeroase forme clinico-biochimice, în care manifestările clinice sînt relativ asemănătoare.

Aceste afecțiuni par a fi mult mai frecvente decît se bănuia (Axelrod, 1983, Wenger, 1984).

Caracteristicile principale ale acestor boli sînt prezentate integrativ în tabelul 32.XIV. La ele se pot adăuga, pentru cele mai frecvente:

Tabelul 32.XIV

Lipoidoze

(sursa: Axelrod, 1983, Kolodny 1985, a,b, Wyngaarden, 1985 c)

Sindrom/Boală*	Caractere distinctive	Defect
1. Farber	tumefiere articulară, redoare/durere în primul an, granuloame diseminate în derm și tract pulmonar 2 forme: severă-mortalitate <2 ani, medie-mortalitate <20 ani	acid-ceramidaza (în toate celulele)
2. Krabbe	reflexe vii, progresiv spre hiperreflexivitate, și opistotonus; stare vegetativă în primul an acut); celule globuide	galactocerebrozidaza (gangliocerebrozidele nu sînt crescute datorită lizei histocitare, oligodendrogliale)
3. Gaucher	f. infantilă (tip 1): incapacitate de a crește, hipertonie, neuropatie, moarte in primii doi ani, celule Gaucher f. juvenilă (tip 3) ca anterior, cu progresie mai lentă și supraviețuire în prima decadă, cel. Gaucher prezente f. cronică (tip 2) hepatosplenomegalie, osteoporoză, celule Gaucher (cu incluzii PAS+, nucleu excentric)	β-glucocerebrozidaza ^{444}Leu→Pro(Tsuji)-forme neurologice cel mai frecvent deficit

Tabelul 32.XIV (continuare)

Sindrom/Boala *	Caractere distinctive	Defect
4. Leucodistrofie metacromatică (Scholtz)	f. infantilă; modificări de mers, progresiv spre inabilitatea psihomotorie și orbire în primul an f. adult: psihopatie,incluziuni metacromatice	arilsulfataza A varianta: defect de activator nonenzimatic
4'. Deficit multiplu de sulfataze	fenotip anterior, fenotip MPS, MPS urinare, hepatosplenomegalie	arilsulfataza A,B, C; steroid sulfataza
4''. Sindr. Maroteaux-Lamy		arilsulfataza B
5. Niemann-Pick	f. acută,tip A: incapacitate de creștere, cașexie, neuropatie, pete roșii în macula retiniană, organomegalie (ficat, splină), moarte în primii ani f. juvenilă, tip C & D: imposibilitatea mersului și ataxie în primul an f. cronică, tip B&E: (juvenil/adultă, hepatosplenomegalie, boli respiratorii, intelect normal	sfinogmielinaza; în formă D: tară genetică restrînsă la New Scotland, în forma C: defect al unui activator al sfingomielinazei, defect al utilizării LDL și al transformării lui intracitoplasmatic, al LDL-receptor (Blanchette-Mackie, 1988)
6. Dawson-Stein	retard mental, nanism, hipotonie musculară, hiperreflexivitate, hepatosplenomegalie, defect parțial: evoluție benignă	lactozil ceramidaza
7. Fabry = ceramid trihexozid lipoidoza	angiectasis corporis diffusum, dureri renale, insuficiență renală, cardiacă, X-lincat, debut la 5—10, ani convulsii	alfa-galactozidaza lizozomală
8, 9. GM_2gangliozidoza = idioția amaurotică infantilă	f. infantilă (Tay-Sachs, Sandhoff): pete roșii retinale, reflexe exagerate, progresiv spre hiperreflexivitate, retard psihomotor, stare vegetativă cu moarte în primii ani f. juvenilă (Tay-Sachs): evoluție lentă a formei ant., 1—2 decadă f. adultă (Tay-Sachs): distonie, degenerare spinocerebrală	Tay-Sachs: hexozamidaz A Sandhoff: hexozamidaza A și B (defect subunitatea comună) defect subunitate asociativă varianta-defect activator
10. GM_1 gangliozidoza (Landing)	f. infantilă: fenotip MPS, incapacitate de creștere, progresiv spre rigiditate decerebrantă, insuficiență respiratorie f. juvenilă: caractere ușoare MPS retard psihomotor, în prima decadă f. adult: ataxie și epilepsie	beta-glactozidaza acumulare de glicozaminoglicani

* numărul corespunde cu cel din fig. 32.32.

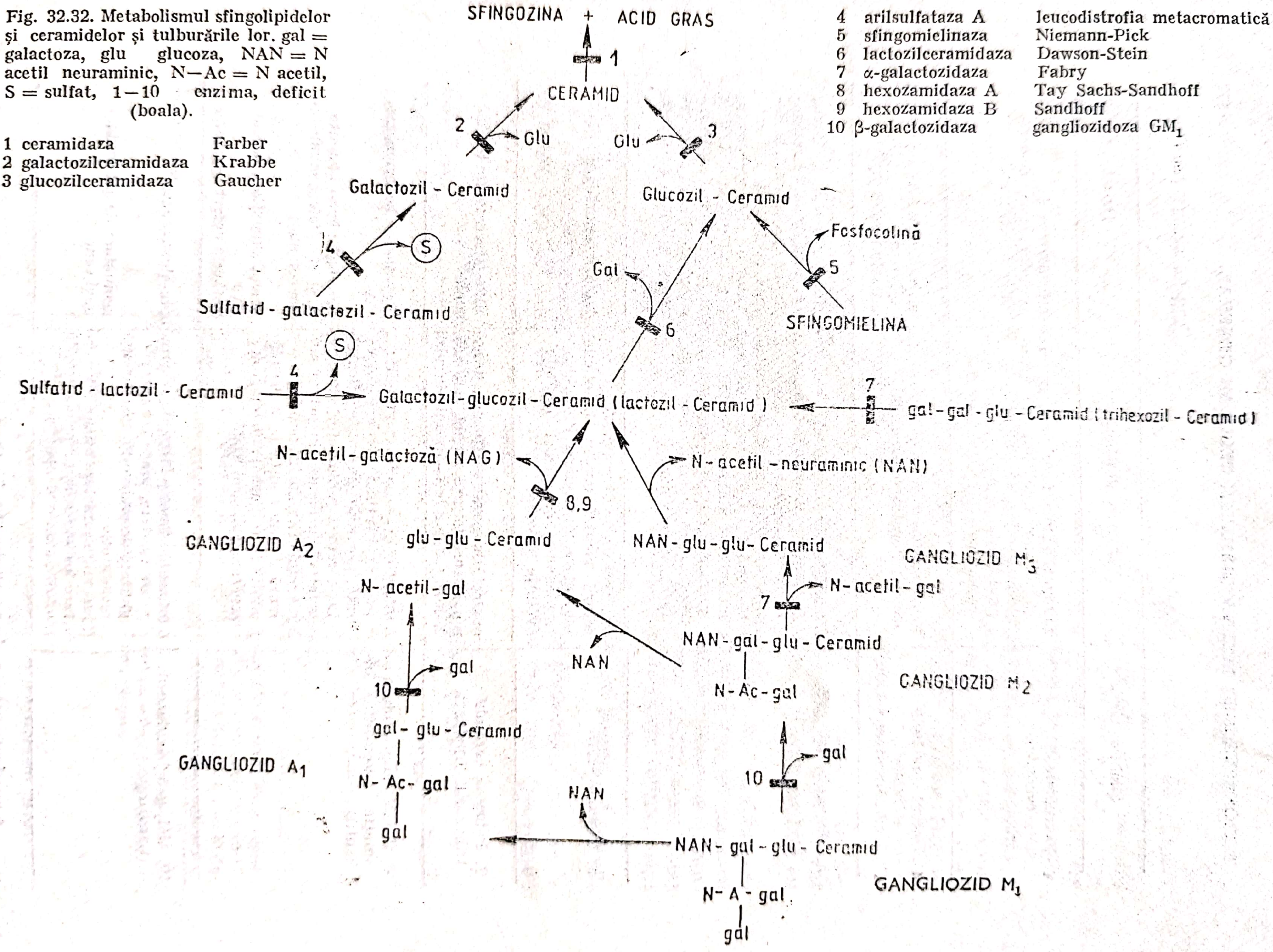

SFINGOZINA + ACID GRAS
1
CERAMID
2
Glu
Glu
3
Galactozil - Ceramid
Glucozil - Ceramid
4
S
Fosfocolină
Gal
5
Sulfatid - galactozil - Ceramid
6
SFINGOMIELINA
S
4
7
Sulfatid - lactozil - Ceramid
Galactozil-glucozil-Ceramid (lactozil - Ceramid)
gal - gal - glu - Ceramid (trihexozil - Ceramid)
N-acetil-galactoză (NAG)
N-acetil-neuraminic (NAN)
8,9
GANGLIOZID A2
glu-glu-Ceramid
NAN-glu-glu-Ceramid
GANGLIOZID M3
N-acetil-gal
N-acetil-gal
7
NAN-gal-glu-Ceramid
NAN
gal
N-Ac-gal
GANGLIOZID M2
10
gal-glu-Ceramid
gal
GANGLIOZID A1
N-Ac-gal
10
NAN
gal
NAN-gal-glu-Ceramid
N-A-gal
GANGLIOZID M1
gal

Fig. 32.32. Metabolismul sfingolipidelor și ceramidelor și tulburările lor. gal = galactoza, glu glucoza, NAN = N acetil neuraminic, N—Ac = N acetil, S = sulfat, 1—10 enzima, deficit (boala).

1	ceramidaza	Farber
2	galactozilceramidaza	Krabbe
3	glucozilceramidaza	Gaucher
4	arilsulfataza A	leucodistrofia metacromatică
5	sfingomielinaza	Niemann-Pick
6	lactozilceramidaza	Dawson-Stein
7	α-galactozidaza	Fabry
8	hexozamidaza A	Tay Sachs-Sandhoff
9	hexozamidaza B	Sandhoff
10	β-galactozidaza	gangliozidoza GM_1

Boala Gaucher : patogenia bolii se caracterizează prin invadare macrofagmonocitară (celule Gaucher) a țesuturilor în care se acumulează glucocerebrozidele : $>$ 200 x în ficat, $>$ 3 x plasmă. În acest fel pot apare mieloscleroză (deformarea flască tip Erlenmeyer femurală distală), fracturi, tulburări ale reglării rețelei imune : gamapatie monoclonală, mielom multiplu, leucemii, neoplasme tulburări de coagulare.

Boala Niemann-Pick : histocite largi ce conțin picături de lipide *(honeycomb/mulberry)* (fagure/dudă, engleză) sînt caracteristice afecțiunii în care blocarea catabolizării sfingomielinei duce la acumulare de 15—45 x în ficat și splină. Manifestările clinice, polimorfe, și ca debut, au dus la izolarea celor patru forme : A, B, C și D.

Boala Fabry apare prin acumularea de depozite cristaline de glucosfingolipide birefringente caracteristice (patognomonice?) în formă de Cruce de Malta ; depunerile sînt generalizate. Diagnosticul poate fi efectuat *in vitro* (culturi celulare și imunohistochimie enzimatică) încă din a 14-a săptămînă de gestație (intrauterin).

Tratamentul prin transplant hepatic pare a fi benefic, prin microhimerismul indus hepatic dar și cardiac, intestinal ș.a. (Starzl, 1993).

Metabolismul colesterolului

Colesterolul este unul din cele mai importante lipide ale organismului. În diferite celule specializate sînt formați compuși derivați din colesterol, care posedă proprietăți dintre cele mai diferite.

Au fost descrise *trei căi metabolice* prin care, din colesterol, iau naștere substanțe complexe cu roluri diferite în economia organismului :

— formarea de *hormoni steroizi* : modificările căii metabolice de transformare a colesterolului în hormoni steroizi (gluco- și mineralocorticoizi, estrogeni și testosteron) sînt obiectul cercetărilor de endocrinologie (prezentate pe larg în cap. 13, vol. I) (Perețianu, 1985) ;

— formarea de *acizi biliari* ; această funcție pare a fi cea mai importantă funcție hepatică legată de noile sinteze din colesterol. Acizii colic, litocolic, dezoxicolic și dezoxilitocolic posedă importante funcții în digestia și absorbția grăsimilor. Acțiunea lor este prezentată în cap. 41 ;

— formarea de colecalciferol (vitamina D3), prin trei etape : la nivelul pielii, hepatică și renală ; procesul este și el integrat endocrinologiei (vezi în cap. 13, Perețianu, 1985 și 37).

Pentru a ajunge însă la diferite celule, care preiau colesterolul, în scopul sintezelor interne sau pentru „export", ca hormoni, este necesar ca colesterolul să se prezinte esterificat în plasmă. Esterificarea se produce în special hepatic. Colesterolul este prezent în membranele celulare mai ales sub forma esterificată.

Catabolismul lui începe prin scindarea legăturii ester, colesterol-acid gras. De cele mai multe ori acidul este nesaturat. Scindarea este dependentă de aceeași enzimă care scindează trigliceridele, adică de lipaza acidă lizozomală.

Sinteza colesterolului este un proces puternic endergonic. Energia este cedată de către ATP. În cursul sintezei au loc mai multe donări de H sub formă de NADPH (obținut din ciclul pentozic).

Sinteza colesterolului parcurge mai multe etape :

— condensare a 3 mol de acetil CoA, cu producere de beta-hidroxi-beta-metil-glutaril CoA, catalizată de o enzimă de condensare ;

— reducere la acid mevalonic, etapă cheie, de control atît enzimatic cît și neurohormonal, a cărei cataliză este realizată de HGM CoA reductaza; enzima este inhibată de colesterol (reglare, auto- sau intrinsecă, vezi și cap. 31);

— urmează apoi etape de fosforilare și decarboxilare a acidului mevalonic cu formarea de monomer de izopentenil pirofosfat, sub acțiunea unei kinaze (mevalonat kinaza);

— condensarea monomerilor amintiți și formarea scualenului este urmată de;

— ciclizarea acestuia în lanosterol, prin acțiunea oxidociclazei și apoi

— transformarea lanosterolului, prin mai mulți compuși intermediari, prin hidrogenări succesive, în colesterol.

Sinteza zilnică de colesterol este de aprox 1,5-2 g.

Fiziopatologia metabolismului colesterolului (intracelular)

Modificarea sintezei de colesterol intracelular nu a fost întîlnită. Hipocolesterolemiile se asociază cu hipolipidemiile (p. 131).

Catabolismul perturbat al colesterolului poate fi interpretat și ca o perturbare a sintezei și metabolismului general al homeostaziei hormonilor steroizi și acizilor biliari (vezi mai sus).

Acumularea de derivați colesterolici în celule ar putea reprezenta singura patogenie legată de proasta catabolizare a colesterolului intracelular. Dacă aceasta este asociată unei hiperlipidemii (p. 129) atunci este greu de afirmat ce aparține proastei eliminări a colesterolului și ce hiperinvaziei colesterolice celulare, prin hipercolesterolemie. O astfel de situație este frecvent întîlnită în xantomatoza cutanată și tendinoasă (p. 130).

O situație clinică în care acumularea de colesterol intracelular pare a se datora proastei catabolizări a acestuia (deci fără hipercolesterolemie) este *boala Hand-Schuler-Christian* (Oeriu, 1974). Caracterizată prin proliferarea granulomatoasă la nivelul oaselor, pielii, sistemului nervos și tractului bronșic, datorită iritării unor elemente celulare conjunctive (prin hipercolesterol celular?), mai ales histiocite. Acestea determină activitate de „scavanger”, care, acumulîndu-se, produc leziuni în cadrul a ceea ce a fost numit Histiocitoza X. Patologia osoasă (fracturi, deformări craniene) poate fi însoțită de manifestări ale măduvii osoase (anemie, neutropenie) și endocrine (dacă este afectată saua turcească (diabet insipid) vezi Hipopituitarismul, vol I, cap. 13). Sindromul asemănător la sugari se numește *Abt-Letterer-Siwe*.

Xantomatoza cerebrotendinoasă se prezintă ca o boală a acumulărilor de colesterol și colestanol (mai ales) strict intracelular (lipidele de transport sînt normale). Patogenia bolii pare a fi lipsa unei 26 hidroxilaze mitocondriale, ceea ce favorizează acumularea derivaților sterolici, în special colestan (Hâncu, 1986).

Boala stocajului de esteri de colesterol apare datorită lipsei enzimei colesterolesterolhidroxilaza acidă. Ea se manifestă din copilărie cu hepatomegalie, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, LDL crescute și HDL scăzut. Boala este asemănătoare cu boala Wolman (p. 107) cel puțin pe linia afectării colesterolului (Hâncu, 1986).

METABOLISMUL LIPIDELOR DE TRANSPORT

Lipidele, nefiind solubile în mediu apos, circulă în plasmă sub forma unor asociații moleculare cu proteinele, care le asigură solubilitatea. Complexele moleculare astfel formate sînt *lipoproteinele*. Individualitatea lor este conferită atît de componenta proteică (apoproteine de la A la H) (Brunzell, 1985), cît şi de natura şi proporţia fracţiunilor lipidice componente : trigliceride, colesterol sau fosfatide (lecitine, cefaline).

Descrise iniţial ca proteine de transport, s-a dovedit că apoproteinele posedă importante funcţii enzimatice şi un rol bine definit în metabolizarea lipidelor.

Tabelul 32.XV cuprinde fracţiunile lipoproteice separate prin ultracentrifugare, cu echivalentele lor electroforetice (fig. 32.33) şi cu compoziţia chimică.

Pornind de la moleculele mai voluminoase, chilomicronii, spre cele mai mici, lipoproteinele grele, se observă scăderea progresivă a cantităţii de trigliceride (TAG) şi creşterea procentuală a proteinelor. Colesterolul, aproape absent în chilomicroni, atinge o concentraţie maximă în beta-lipodroteine (beta-LP), pentru a scădea în alfa -LP sau HDL(P).

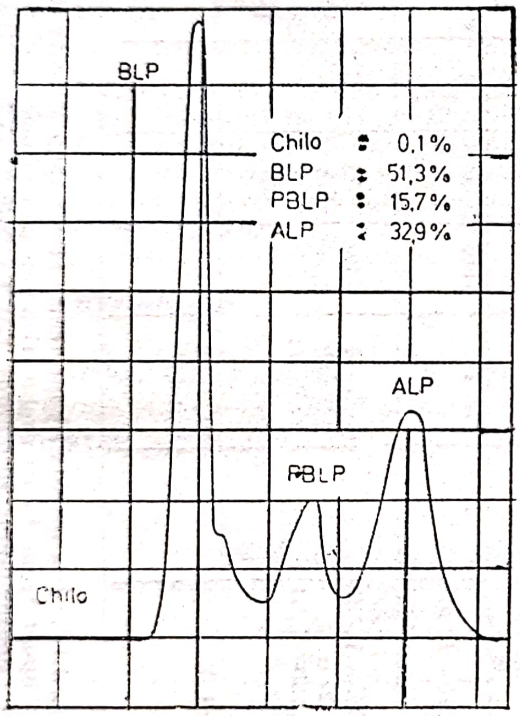


Fig. 32.33. Lipoproteinogramă serică normală. *Chilo*, chilomicroni ; *BLP*, betalipoproteine ; *PBLP*, prebetalipoproteine ; *ALP*, alfalipoproteine.

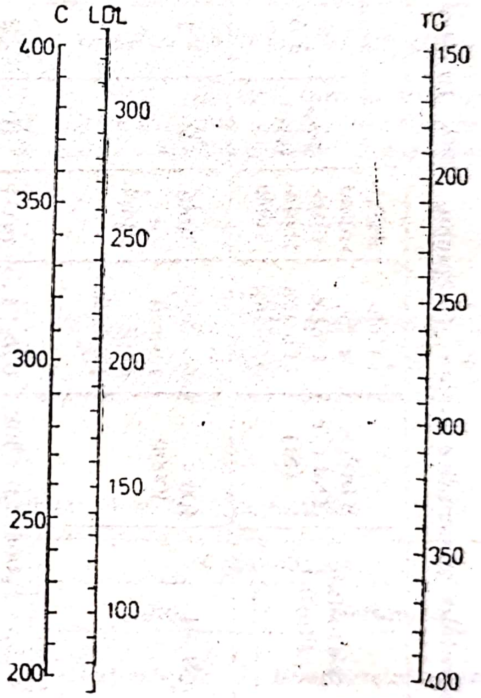


Fig. 32.34. Nomogramă pentru calculul concentraţiei lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) din plasmă în funcţie de concentraţia în mg/dl a colesterolului şi trigliceridelor. Valoarea LDL este punctul de pe dreapta notată LDL cu linia ce uneşte valorile colesterolului de pe dreapta C cu cele ale trigliceridelor de pe dreapta TG. Valori LDL> 180 indică hiperlipoproteinemie II b; valori LDL <180 ar putea indica hiperlipoproteinemie tip IV.

Concentraţia colesterolului în plasmă variază cu vîrsta (tabelul 32.XVI). Ea nu trebuie să fie, însă, mai mare de 6,8 mmol/l (260 mg/dl) la nici o vîrstă. Trigliceridele variază şi ele (tabelul 32.XVI) cu limite

Tabelul 32. XV

Fracțiunile lipoproteice plasmatice (sursa: Chapman, 1985, Bradley 1986, Saragea, 1982)

Fracțiuni	Dimensiuni (nm)	GM kD	Densitate gm/ml	Index flotație (Sf)	Concentrație plasma fasting	Echivalent electroforetic	Compoziție %						ApoProteina majore minore < 10%
							Proteina	FA	Ph	TAG	Col F	Col E	
Chilomicroni	80—500	4×10^7	<0,94	400—40000	0 numai post prandial	linia de start	2	1	8	85 exo	1—2	3—5	AI AII B48 AIV 5—10% E (Arg C PRP 60—70
Lipoproteine foarte ușoare VLDL	30—40	$\sim6\times10^3$	0,95—1,006 IDL 1,006—1,019	20—400	0,5—1,5	pre-b	10	2	18	50 endo	7	12—13	B48 AI B100 AII CI DC CII AIII CIII E
Lipoproteine cu densitate joasă LDL	10—30	$2-2,5\times$ $\times10^3$	1,019—1,063	0—20	3—4	beta	23—25	1	19—22	11	8—10	34—37	B100 C (80— E 90%)
Lipoproteine cu densitate mare HDL	7,8—10	2(H2) 1,6 (H3)	1,063—1,125 (H2) 1,125—1,21 (H3)		3,5—4 HDL2/HDL3: 0,36	alfa	42 H2 56 H3	3	31 H2 22—24 H3	5 H2 4 H3	5 H2 4 H3	17 H2 12 H3	AI CI AII CII (50%) CIII AI/AII D 3:1 A
Lipoproteine foarte grele VHDL, HDL nascînde		25—150	>1,2		0,2—0,8 mEq/l	alfa	65—99						F G

VLDL: very low density lipoproteins, LDL: low density lipoproteins, HDL: high density lipoproteins, VHDL: very high density lipoproteins, IDL: intermediary low density lipoproteins, PRP; proline rich peptide; Sf pentru VLDL 1; 100—400, VLDL 2: 60—100, VLDL 3; 20—60; FA: fatty acids, acizi grași, PL: phospholipids, fosfolipide, Col F; cholesterol free, liber, Col E: colesterol esterificat extrem de largi; valori peste 150 mg/dl pot fi interpretate ca patologice. În funcție de valoarea colesterolemiei și a trigliceridemiei s-a încercat calcularea nivelului plasmatic al unor anumite fracțiuni lipoproteice (fig. 32.34).

Tabelul 32.XVI

Nivelele serice ale colesterolului și trigliceridelor

Vîrsta(ani)	Colesterolemie medie (limite)		Trigliceridemie medie (limite)	
	mg/dl	mmol/l*	mmol/l	mg/dl**
0—10	175 (120—230)	4,58(3,14—6,02)	1,35	120 (100—140)
20—29	180 (120—240)	4,71(3,14—6,28)	1,41	125 (100—140)
30—39	205 (140—270)	5,36(3,66—7,06)	1,47	130 (100—150)
40—49	225 (150—310)	5,89(3,92—8,11)	1,53	135 (100—160)
50—59	245 (160—330)	6,64(4,18—8,63)	1,64	145 (100—190)

* Conversia din mg/dl în mmol/l se face împărțind valoarea mg/dl la 1/10 din greutatea moleculară a colesterolului (adică 382), deci mg/dl : 38,2 = mmol/l

** prezentînd variații ale greutății moleculare, în funcție de structura acizilor grași componenți, trigliceridele nu pot fi exprimate în valori molare (valorile admise de sistemul internațional de măsuri), unii autor admit ca valoare estimativă pentru calculul molar greutatea trioleinei (gm 885).

Fiziologie

Biosinteza formelor de transport ale lipoproteinelor este împletită cu modalitatea de catabolizare (tabelul 32.XVII), în sensul că prin catabolizarea unei frecțiuni (spre exemplu chilomicroni) se sintetizează o

Tabelul 32.XVII

Biosinteza și catabolizarea principalelor clase de lipoproteine

	Biosinteză		Catabolizare	
	sediu	mecanism	sediu	mecanism
chilomicroni	intestinal	atașare apoproteină la lipidele (TAG) exogene	țesut adipos hepatic	lipoprotein lipaza extragerea chilomicroni remnants
VLDL	intraplasmatic hepatic	catabolizarea chilomicronilor sinteză apoproteină și atașare lipid	țesut adipos	lipoproteinlipaza
LDL	hepatic intraplasmatic	sinteză apoproteina și alipire lipide din degradarea VLDL	toate țesuturile	preluarea prin receptori specifici
HDL	hepatic intraplasmatic	formare HDL născind acțiunea LCAT	hepatică tisulară	? ?

alta (spre exemplu VLDL sau IDL remnant). De aceea, în general, se discută în ansamblu modalitatea de formare și de eliminare din plasmă (catabolizare) a acestor forme de transport lipidic. Un rol important în metabolismul și transportul acestor lipide îl dețin apoproteinele (tabelul 32.XVIII).

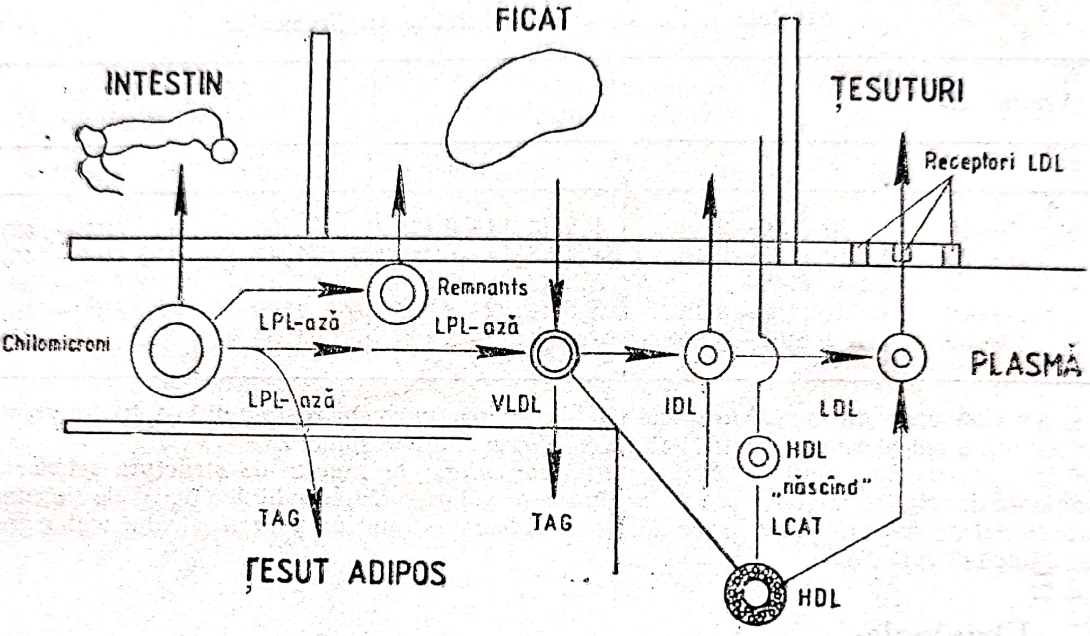


Fig. 32.35 Circulația și metabolismul lipoproteinelor (vezi text).

Circulația lipidelor în plasmă este condiționată de numeroși factori ; la ea participă în mare măsură țesuturile cheie, legate de metabolismul lipidic intracelular : ficatul, țesutul adipos și intestinul (fig. 32.35). Procesele se petrec în modul următor (Probstfield, 1983, Brunzell, 1985) :

1. La nivelul intestinului are loc absorbția lipidelor sub formă de trigliceide, colesterol, acizi grași, glicerol și, mai puțin, ca fosfolipide sau alte lipide complexe.

2. Mucoasa și submucoasa intestinală au capacitatea să convertească produșii absorbiți numai în trigliceride *(triglycerids-rich lipoproteins)* și colesterol liber, la care adaugă mici fracțiuni fosfolipidice și proteice. Se formează, astfel, chilomicronii, care sînt eliminați (receptorial ? !) în circulația portală și în limfă. *Chilomicronii*, prima formă de transport (privind cronologic post absorbtiv) reprezintă lipide „exogene". Ei posedă apo B (sintetizată intestinal) și apo C II, preluată din circulație de la HDL (Brunzell, 1985).

3. Țesutul adipos intervine masiv după ingestia de alimente (lipide în cazul de față), adică acționează asupra chilomicronilor, prin *lipoprotein-lipază*, enzimă situată la nivelul epiteliilor vasculare din capilarele ce străbat țesutul adipos dar și muscular, pulmonar, placentar etc (Cryer, 1985). Această enzimă are capacitatea de a scinda, din structura chilomicronilor trigliceridele, de a le transforma în digliceride și de a le absorbi intratisular. Procesul duce la epurarea plasmei de chilomicroni.

Tabelul 32.XVIII

Rolul fiziologic al apoproteinelor din constituţia lipoproteinelor

Nume	GM (KD)	Structură	Funcţie	Patologie
A I	23,311	245 aa, nu are ac. sialic, 116 organizaţi α helix formaţi din 6 fracţii electroforetice	activează LCAT	<1—2% în b. Tanger scade invers proporţional cu cantitatea de colesterol
A II	17,38	77 aa, 1 leg -SS- nu are acid sialic	inhibă LCAT leagă avid lipidele, rol structural în HDL3 (HDL2)	10—15% în b. Tangier
B_{48}	36—38		rol în transportul de la intestin (sinteză) la ficat, în chilomicroni şi VLDL, receptorială	0,1% în hipobetalipoproteinemia
B_{100}	550		leagă receptorii LDL, sinteză în ficat	
C I	6,631	57 aa	activează LCAT, LPL-aza,	necunoscută
C II	8,837	78 aa, 3—4 Pro în primii 12 aa, nu are Cis şi His	activează LPL-aza, RIA: 52±3 µg/ml la normolipemici	hiperprebeta IP-lipsă hiperchilomicronemie
C III	8,751	79 aa	inhibă C II	crescută în hiper prebeta şi hiperchilomicroni
D(A III)	22		activează schimbul de esteri colesterolici, în HDL3 şi VLDL	necunoscută
E I, II, III	33—35	bogate în Arg	legătură cu receptorii proteici, inhibă LPL-aza intervin în secvenţa de recunoaştere receptorială	I, II—crescute, III scăzută în hiperlipidemii tip III, crescute în dieta hipercolesterolică
Lp(a)		legată cu acid sialic	prezentă la unii subiecţi cu apo B (legată de aceasta?)	
A IV	45		în chilomicroni	
F	30		prezentă în HDL	
G	75		prezentă în HDL	
H	50		cofactor pentru LPL-aza (în chilomicroni şi VLDL)	

Lipoproteinlipaza este activată numai în prezența apoproteinei C—II (fig. 32.36), existentă în structura normală a chilomicronilor. De asemeni ea poate fi eliberată în circulație prin administrarea de heparină (procesul pare a nu fi fiziologic dar este un test clinic important (PHLA = = *post heparin lipolythic activity* = activitatea lipolitică post heparinică).

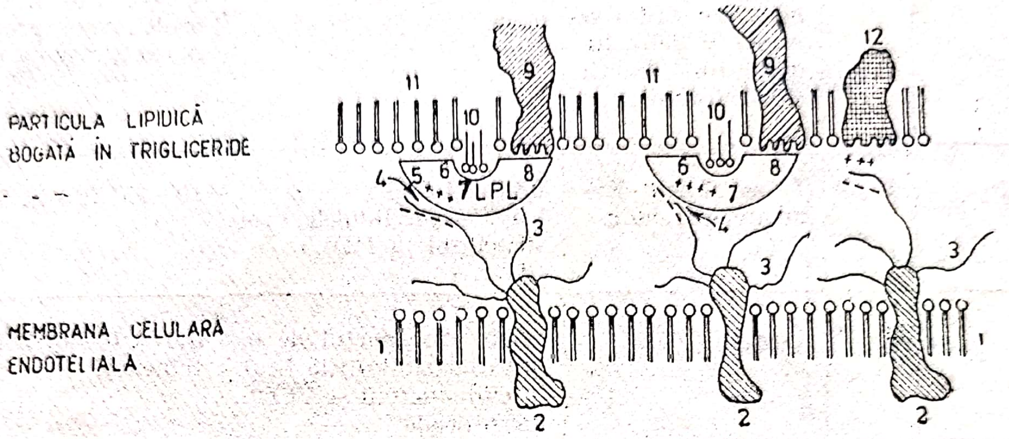

PARTICULA LIPIDICĂ BOGATĂ ÎN TRIGLICERIDE
MEMBRANA CELULARĂ ENDOTELIALĂ
11
9
10
12
4
5
6
7
LPL
8
3
1
2

Fig. 32.36. Mecanismul de legare și acțiune al lipoproteinlipazei (LPL) (interacțiunea chilomicronilor și/sau VLDL cu membranele endoteliale). 1 : strat fosfolipidic membranar, 2 : proteoglican (glicoproteină) — gruparea proteică, 3 : proteoglican — gruparea mucopolizaharidică (MPZ), 4 : interacțiunea hidrofilă heparan sulfat (MPZ)—LPL (LPL este flotantă în mediu), 5 : sediu de legare al LPL de glicoproteină, 6 : sediu de legare al LPL de fosfolipidele chilomicronilor sau VLDL, 7; sediul activ al enzimei, legare de regiunea bogată în triacilglicerol (TAG), 8 : sediu de legare LPL de apoLP, apo C II, 9 : apoproteina lipoproteinei, apo C II, activator al LPL, 10 : molecule TAG, 11 : molecule fosfolipidice, 12 : moleculă proteică — apo LP? E ce se leagă electrostatic, direct de glicoproteinele endoteliale.

Lipoproteinlipaza nu este o enzimă ubicvitară : lipsește la nivel cerebral. Ea depinde în parte de activitatea insulinică. Lipsa de insulină, diabetul zaharat, va duce la o proastă epurare a chilimicronilor și la creșterea fracțiunilor pe care ei le conțin (trigliceride și colesterol).

În anumite condiții, LPL este dependentă atît de glucagon cît și de adrenalină (epinefrină), pentru că s-a observat că activitatea ei crește în cursul exercițiului fizic. Se pare că procesul de activare a diferitelor lipoproteinlipaze este diferit și depinde de sediul enzimei : cea de la nivelul țesutului adipos este activată de faza anabolică (insulină, repaus, alimentație glucidică) iar cea de la nivel muscular este activată de faza catabolică (pentru o mai mare extragere a trigliceridelor din circulație, pentru producerea de energie în beta oxidare).

4. Activitatea amintită duce la formarea de chilomicroni *remnants* reziduali și *VLDL* — a doua formă de transport „endogen" a lipidelor. Hidroliza lipoproteinelor ce conțin apo-C II duce la eliberarea acesteia și repreluarea de către HDL ; HDL pare a face oficiul de transport/suveică a apo-C II.

Activitatea LPL nu trebuie înțeleasă static, adică ea nu acționează numai asupra chilomicronilor, ci asupra tuturor acelor structuri care prezintă în compoziția lor de suprafață, trigliceride. Deci ea acționează și asupra VLDL, care generează astfel *IDL* (IDL sînt VLDL *remnants*).

5. Ficatul are capacitatea de a prelua, absorbi, toţi aceşti remanants. Se produc apoi, două procese prin care ficatul are posibilitatea să elimine în circulaţie :
— VLDL cu apo B 100>apo B 48, apăruţi prin adausul la IDL de trigliceride;
— LDL, apăruţi prin preluarea de trigliceride de la IDL sau de la alte lipoproteine, prin transfer hepatic activ de TAG (Yoshino, 1987). În afara ficatului, este posibil ca, prin acţiunea intraplasmatică a LPL şi LCAT (vezi mai departe), VLDL să se transforme în LDL.

6. Se desprinde de aici că în perioadele interdigestive, LDL este principalul mijloc de transport a ceea ce nu a fost deja preluat de ţesutul gras (care a preluat trigliceridele), adică LDL transportă colesterol *(cholesterol-rich lipoproteins)*.

7. LDL se prezintă ca cel mai important element circulator lipidic pentru toate celulele organismului, care extrag puţin din chilomicroni şi VLDL (acestea din urmă sînt principalul mijloc de transport pentru ţesutul adipos). LDL sînt deasemeni şi cel mai important mijloc de transport al colesterolului.

Mecanismul prin care LDL sînt preluate de către celule a fost amplu studiat în ultimii 10 ani (pentru care s-a primit premiul Nobel: Brown şi Goldstein, 1985). Se pare că marea majoritate a moleculelor de LDL sînt preluate printr-un mecanism receptorial care implică legare de un receptor (160 kD, format dintr-un precursor de 120 kD) (fig. 32.37), internalizarea complexului receptor-LDL, pătrunderea în citoplasmă a complexului, distrugerea lui intralizozomal.

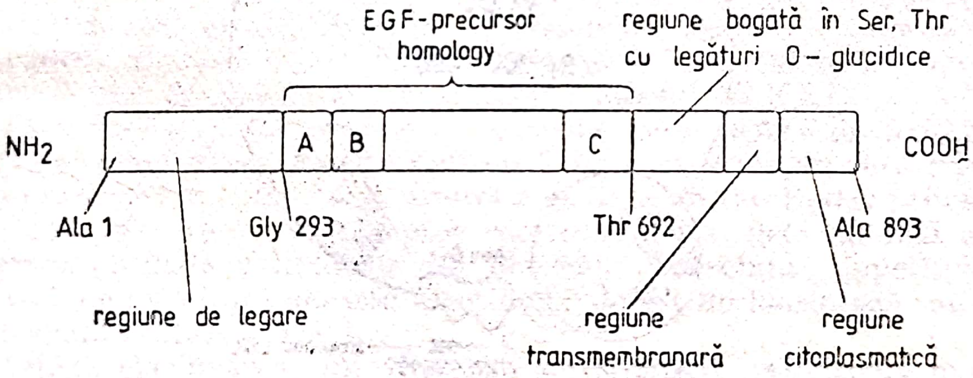


Fig. 32.37. Receptorul LDL. (Modificat după Davies, 1987). Receptorul LDL este format din trei regiuni mari: intracitoplasmatică (la capătul C terminal), transmembranară şi liberă în mediu (capătul N terminal). Sînt notate regiunile funcţionale ale receptorului : — regiunea de legare cu LDL, — regiunea numită EGP — precursor homology; această regiune este similară cu lanţul polipeptidic al precursorului factorului de creştere epidermală; ea are rol în legarea LDL (nu şi a VLDL), în disocierea complexului ligand — receptor şi în reciclarea receptorului, — regiunea bogată în Oxigen — *linked sugar*, cu rol în transportul LDL spre aparatul Golgi.

Se pare că procesul legării este condiţionat de o prealabilă proteoliză, atît a LDL, cît şi a HDL (Fong, 1986). Eliberarea de material proteic şi lipidic intracitoplasmatic, din care colesterolul are un rol major, duce la blocarea HMG—CoA reductazei (vezi pag. 120). Astfel că celulele în care poate avea loc, sinteza de colesterol este blocată, prin acest mecanism (în esenţă este blocat prin aportul de colesterol).

O parte din LDL sînt absorbite pasiv, prin endocitoză nespecifică (Probstfied, 1983) sau printr-un alt mod (al doilea sediu de legare?) (Salter, 1986).

O fracțiune particulară a LDL și anume cea acetilată, este preluată (tot receptorial) de către macrofage și de către celule „scavanger". Receptorul LDL poate lega și alte lipoproteine (tabelul 32.XIX, fig. 32.38).

Tabelul 32.XIX

Receptori pentru lipoproteine (pentru apo E și apo B)

Receptor	LDL	βVLDL
Structură legată	LDL HTG-VLDL* β-VLDL*	β-VLDL HTG-VLDL chilomicroni

* vezi p. 135

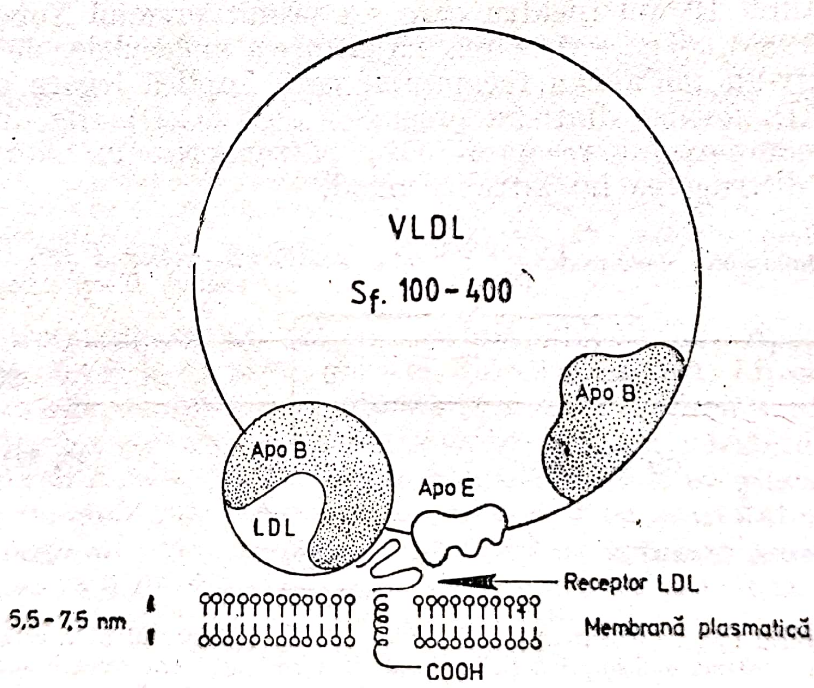


Fig. 32.38. Relație între receptorul LDL, LDL și VLDL. Imaginea grafică prezintă dimensiunile la scară.

8. Formarea HDL nu are legătură cu fazele absorbtive și de post și nici cu activitatea specială a unei celule, deși ficatul intervine în acest proces. Biosinteza HDL necesită două etape:

— în prima, celula hepatică sintetizează un nucleu de apoproteine și colesterol liber, ce se organizează sub forma unor particule discoidale;

— în a doua etapă, acest HDL „născînd", prin intermediul enzimei plasmatice lecitin-colesterol-acil-transferaza (LCAT), preia colesterol, de la VLDL, IDL și LDL, esterificîndu-l și generînd o moleculă globuloasă, sferică.

LCAT acţionează după următoarea reacţie: lecitină + colesterol liber $\xrightarrow{LCAT}$ lizolecitină + colesterol esterificat, şi este activată de apo A I şi CI. După formarea moleculei, HDL are capacitatea de a ceda din colesterolul esterificat către VLDL ce se transformă în LDL iar, intrahepatic, îl cedează hepatocitului pentru sinteză de acizi biliari.

Colesterolul este cedat sub formă esterificată şi altor celule. În acest mod HDL secretă şi transportă colesterol *(cholesterol-rich lipoproteins)*.

Fiziopatologie

Studiul fracţiunilor lipidice de transport plasmatic a luat o mare extindere, motivată de participarea lor majoră la apariţia aterosclerozei, afecţiune cu frecvenţă în continuă creştere în lumea contemporană. La modificările lipoproteinelor plasmatice, în patogenia aterosclerozei, intervin o multitudine de factori (alimentaţie, stres, tabagism, alcoolism, hormonopatii etc) care pot, la rîndul lor, influenţa nivelul plasmatic al lipidelor.

Majoritatea autorilor prezintă acest subcapitol de patologie pornind de la modificările clinice şi de laborator ale lipidelor plasmatice, deci fac o clasificare cu criterii clinice (tabelul 32.XX). Tratarea fiziopatologică a fenomenului nu presupune însă prezentări şi clasificări ale homeostaziei lipidice ci abordarea intrinsecă a metabolismului celular şi intravascular al acestor structuri, în sensul celor prezentate anterior. În acest fel, modificările lipoproteinelor se vor datora tulburării de biosinteză, — incluzînd aici, mai ales, tulburarea componentei proteice — care creiază de fapt cadrul fiziopatologiei lipoproteinemiilor — şi tulburări ale catabolizării — sau de clarificare a plasmei (tabelul 32.XXI).

Este însă greu de afirmat ce aparţine unui defect de biosinteză şi ce aparţine unui defect de catabolizare? Iată un exemplu: hiperbetalipoproteinemia pare a fi datorată sintezei deficitare de apo E, dar prin aceasta capacitatea de legare de receptor este diminuată, deci nu mai are loc extragerea normală a lipidelor din plasmă; consecinţa: hiperlipidemia. Unde trebuie încadrată această afecţiune: defect de biosinteză sau defect de extragere (catabolizare)?.

Astăzi, clasificarea lui Fredrickson şi Levy, referitoare numai la sindromul clinic al hiperlipidemiei a devenit doar punct de reper pentru ceea ce se numeşte fenotip hiperlipidemic (tabelul 32.XX), fiind numai un prim pas, de plecare, în diagnostic.

Hiperlipoproteinemiile primare (esenţiale) se transmit ereditar şi ating o frecvenţă de 4—6% în populaţia generală. La acestea se adaugă *hiperlipoproteinemiile secundare* unor boli bine definite (şi acceptate ca factor patogenic), care, fenotipic, pot fi încadrate în unul din fenotipurile caracteristice celor primare.

Noul cadru de clasificare al dislipoproteinemiilor (Dargel, 1985) se bazează pe noile achiziţii în domeniul apoproteinelor şi receptorilor (tabelul 32.XXII), dar nu face abstracţie de profilul electroforetic caracteristic unuia sau altuia din tipuri. De fapt, lipidograma serică (fig. 32.33) (fracţionare pe acetat de celuloză în tampon barbital cu pH 8,8, migrare la 350 v, timp de 60 min) reprezintă şi azi punctul de plecare în diagnosticul acestor tulburări.

Tabelul 32.XX

Clasificare fenotipică a hiperlipidemiilor

Tip fenotipic	I	IIa	IIb	III	IV	V
Tip genotipic	Hiperchilomicronemie familială (Burger-Grutz)	Hipercolesterolemia familială, hipercolesterolemia poligenică	Hipercolesterolemia familială combinată (mixtă)	Dis(Hiper)betalipoproteinemia familială, hiperlipidemia remanentă	Hipertrigliceridemia familială, hiperlipidemia famlială combinată	Hipertrigliceridemia familială, hiperlipidemia familială combinată (mixtă)
Laborator specific						
Aspect ser	cremos	clar	clar	lactescent	lactescent	cremos
Lipoproteină	chilomicron	LDL	LDL, VLDL	LPβ, plutitor, VLDL	VLDL	chil., VLDL,LDL
Electroforeză	chilomicron	beta	beta, prebeta	broad beta*	prebeta	chil,prebeta
Colesterol	+→N	+++	++	++→+	N→+	+
Trigliceride	+++	+→N	++	+++	++→+++	+++
Testul PHLA	anormal	N	N	N	N	N
Laborator nespecific						
Intoleranța la glucoză	—	—	+	+	+	+
Hiperuricemie	—	—	—	+	+	++
Clinic						
Frecvența **%	0,1	45—55	5—10	4—8	35—50	5—10
Transmisie	recesivă	dominant***	neprecizat	recesiv	neprecizat	neprecizat
Debut/apariție	precoce	precoce/tardiv	adult	tardiv	tardiv	tardiv
Dureri abdominale	+	—	—	—	—	+
Splenomegalie-Hepatomegalie	+	—	—	—	—	+
Xantoame		****				
eruptive	+	—	—	—	+	+
plane	+	+	+—	+	—	—
tuberoase	—	+	+—	+—	—	—
tendinoase	—	+	+	—	—	—
xantelasmă	—	+	+	—	+	+
Lipemia retinalis	+	—	—	—	+	+
Arc cornean	—	+	+	—	+	+
Grad de ateroscleroză	+	+++	+++	+++	++	+
Cardiopatie coronariană	—	++→+++	+	+	+	+—
Retinită (diabetică)	—	—	—	+—	—	—
Obezitate	—	—	—	+—	+	+
Poliartrite	—	—	—	—	+	—
Pancreatită	—	—	—	—	—	+

* broad-beta = bloc β-pre β = β lipoproteine anormale
** în cadrul lipoproteinemiilor
*** multe rude afectate, **** formă rară fără xantoame; este hiperlipoproteinemia familială poligenică,
N = normal, + = crescut, ușor, ++ = crescut mediu, +++ = crescut sever, — = lipsă.

Tabelul 32.XXI

Tulburări ale sintezei și lizei lipoproteinelor

I. Tulburare de biosinteză
  A. Scăzută:
    — deficit LCAT
    — b. Tangier
    — b. Bassen
    — absența apoE, broad beta
    — secundare: hepatice, intestinale
  B. Crescută:
    — hiper HDL
    — lipoproteinemia X
    — hiperlipidemia mixtă familială
    — hipertrigliceridemia familială

II. Tulburare de catabolism, epurare
  A. Scăzut:
    — hiperchilomicronemia familială
    — hipercolesterolemia familială
  B. Crescută:
    — lipodistrofia membranoasă?

Tabelul 32. XXII

Clasificarea dislipoproteinemiilor primare

Defect primar	Fenotip	Tulburare fiziopatologică
I. Defecte apolipoproteine		
A. Deficite		
— Apo AI	analfaLP	sinteză
— Apo AI+apo CIII	analfaLP	sinteză
— Apo B(100+48)	abetaLP/hipobetaLP	sinteză
— Apo B 100	abetaLP+normoTAG	sinteză
— Apo CII	hiperchilomicrone	epurare
— Apo CIII (mai sus)		
— Apo E	hiperVLDL	epurare
B. Variante apoLP		
— Apo, AI Tangier	boala Tangier	sinteză
— Apo AI Milano		
— Apo A I Marburg		
— Apo E isoforme	diabetaLP	epurare?
II. Defecte enzimatice		
Deficit LCAT		sinteză
Deficit LPA-aza	hiperchilomicronemie	epurare (catabolism)
Deficit lipaza acidă	Wolman	epurare
III. Defecte receptoriale		
Mutant negativ	hipercolesterolemie	epurare (catabolism)
Mutant defectiv		
Defect de internalizare		

Modificări ale biosintezei lipoproteinelor

Modificarea poate fi în sensul creșterii sintezei și eliberării lipoproteinelor în plasmă (sediul preferențial al sintezei crescute poate fi hepatic, cel mai des, și intestinal) sau în sensul scăderii sintezei. De cele mai multe ori scăderea lipoproteinelor se datorește modificărilor pe care le suferă molecula de apoproteină.

Scăderea formării anumitor lipoproteine

Deficitul de lecitincolesterolaciltransferază (*Boala Norum—Gjone*). Boala, care este rară, se manifestă, la adulți, prin insuficiență renală, anemie hemolitică şi atroscleroză prematură. Din cauza lipsei de LCAT cantitatea de HDL este scăzută, de asemeni HDL prezintă numai structura primară, discoidă, nu şi cea sferică. Lipsa colesterolului esterificat duce la acumularea în plasmă, şi de aici şi în alte organe şi ţesuturi a derivaţilor nesterificaţi de colesterol şi la creşterea VLDL.

Boala Tangier şi variante. Tulburări în sinteza apoproteinelor A. Lipsa HDL în plasmă a fost pusă pe seama absenţei morfologice şi/sau funcţionale a apolipoproteinelor A I şi A II (tabelul 32.XXIII). În felul acesta electroforeza arată analfalipoproteinemie. Concentraţia TAG este normală sau uşor crescută (apo B, crescută) (100–250 mg/dl), în timp ce colesterolemia (< 3 mmol/l; < 100 mg/dl) (HDL-col < 10 mg/dl) şi fosfolipidele sînt net diminuate. Boala apare în copilărie şi se manifestă prin limf-adenomegalie, splenomegalie, opacitate corneană, fatigabilitate, ateroscleroză precoce, mai ales în formele caracterizate prin polimorfismul apo A I (Ordovas, 1987) (fig. 32.39).

În cadrul acestor afecţiuni s-au descris mai multe variante patogenice, legate de absenţa absolută a apo A sau numai de modificarea funcţiei prin tulburarea sintezei (variante anormale) (tabelul 32.XXIII). Boala Tangier, prima descrisă în acest grup prezintă activitate LCAT normală, raport apo A I : apo A II 1 : 12 (normal 3 :1) (tabelul 32.XVIII) fiind din aceste motive încadrată în variantele anormale apo A, şi nu în forma de deficit absolut. Spre deosebire de formele cu deficit absolut, total, în formele variante nu se întîlneşte ateroscleroză.

Sindromul Bassen-Kornzweig. Lipsa sintezei de apoproteină B este urmată de scăderea absorbţiei trigliceridelor, astfel că prin lipsa chilomicronilor, a VLDL şi LDL, electroforeza va arăta hipo→abetalipoproteinemie. Manifestările clinice includ malabsorbţie, ataxie, neuropatie periferică, miopatie, retinită pigmentară, acantocitoză. Colesterolemia este sub 2 mmol/l (75 mg/dl) iar trigliceridemia sub 0,17 mmol/l (15 mg/dl). Migrarea spre alfa se face, compensator, supraîncărcat.

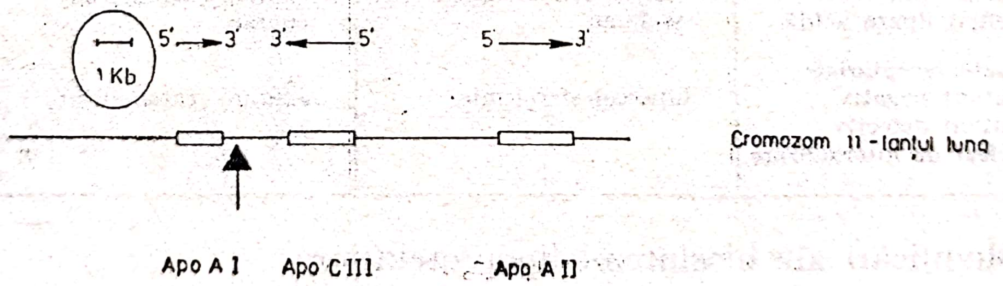


Fig. 32.39. Sediul codificării genice a apo A I, A II şi C III (Kb= kilobaze. Săgeata indică sediul polimorfismelor DNA legat de apo A I. Polimorfismul DNA derivă din mutaţiile punctiforme ce au loc în regiuni noncodificatoare pentru anumite proteine-enzime; folosirea de endonucleaze de restricţie (vezi şi vol. I) duce la izolarea unor astfel de zone, generatoare de polimorfism. Endonucleazele de restricţie au capacitatea de a scinda lanţul de DNA în funcţie de o anumită secvenţă codonică de baze (exemplu endonucleaza EcoR1, din E. coli scindează după secvenţa GAATTC). Iau naştere astfel fragmente diferite ca lungime; dacă într-o zonă se produce o mutaţie, secvenţa nucleotidică se schimbă, iar endonucleaza nu va acţiona. Se formează un singur fragment din două; analiza acestor fragmente cu tehnica Southern poate aduce date referitoare la lungime, atunci cînd sînt folosite mai multe endonucleaze care scindează după secvenţe cunoscute.

Tabelul 32. XXIII

Tipuri de disilipidemii prin deficite de Apo A

Fenotip	Modificări	Urmare metabolică
A. Deficit absolut		
— deficit apo A—I	scădere HDL, VLDL, creștere LDL	scădere activitate LCAT cu 40%
— deficit apo A +Apo C	HDL scăzut, VLDL crescut	reducere activitate LCAT
B. Varianta Apo AI		
Tangier	catabolism HDL crescut, turnover VLDL inhibat	
Milano	173 Arg→Cys, HDL scăzut, hipertrigliceridemie	formare complexe dimer Apo AI și AII (funcție necunoscut)
Munster 2	107 Lys→Deleție, HDL scăzut, hiperTAG	
Munster 3 tip A	103 Asp→Asn	
tip B	4 Pro → Arg, colesterol scăzut	
tip C	3 Pro→His	
Giessen	143 Pro→Arg	scădere activare LCAT

S-au izolat trei forme: abeta LP și hipobeta LP în care deficitul este atît al formei intestinale B 48 cît și hepatice B 100 (motivul pentru care există diferențe nu este cunoscut) și forma de deficit izolat B 100 abeta LP cu normotrigliceridemie (apo B 48 asigură absorbția intestinală a lipidelor). Hipobeta LP pare a fi transmisă autosomal dominant.

Lipsa colesterolului de transport face ca steroidogeneza hormonală (vezi și vol I, cap. 13) să fie perturbată: scăderea sintezei de sexoizi (estrogen, progesteron) (Parker, 1986), glucocorticoizi (Perețianu, 1985).

Disbetahiperlipoproteinemia familială. Apoproteina E (apo E) este scăzută în această afecțiune, astfel că lipoproteinele cu migrare electroforetică prebeta vor fi anormal structurate și vor migra în bloc comun cu beta, generînd cu un complex beta larg (fig. 32.40). Fenotipic se caracterizează prin HLP tip III (tabelul 32.XX) Manifestarea cea mai caracteristică este reprezentată de erupțiile tuberoase cutanate, pe coate, genunchi, fese, și xantoamele liniare palmare (aproape unic doar în această boală) la nivelul plicilor de flexiune. Incidența coronaropatiei și a ateromatozei vaselor periferice este mare chiar înainte de 35 ani (la sexul masculin). La femei, determinările vasculare apar cu 10—15 ani mai tîrziu, sugerînd rolul protector vascular

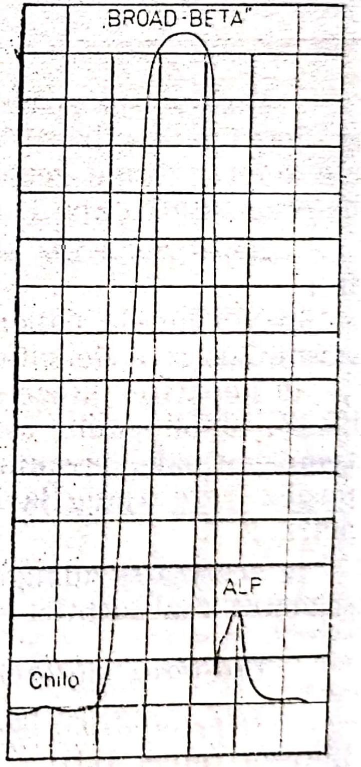


Fig. 32.40. Lipoproteinograma serică în hiperlipoproteinemie fenotip de tip III: integrarea lipoproteinelor într-un bloc beta-prebeta (*broad beta*), Chilo=chilomicroni, ALP= lipoproteine cu migrare alfa.

al estrogenilor. Boala se însoțește uneori de tulburări ale oGTT (glucoreglare de tip diabetic). Reducerea greutății corporale, în caz de exces ponderal, poate atenua aceste consecințe; în același sens acționează și restricția surselor alimentare bogate în colesterol și fructoză.

Tabelul 32.XXIV

Izotipuri ale apoproteinei E

Izoforme apo E	Mobilitate electroforetică *vs* apoE 3	Structură	Legare de receptor B/E %	Apariția HPL tip III
E 4	+1	112 Arg, 145 Arg, 158 Arg	100	—
E 3	0	112Cys, 145 Arg, 158 Arg	100	—
E 3	0	9Ala→Thr, 152 Ala→Pro	necunoscută	necunoscut
E Leiden	0	nu are Cys	redusă	+
E 2	−1	112 Cys, 145 Arg, 158 Cys	<2	+
E 2*	−1	112 Cys, 145 Cys, 158 Arg	<45	+
E 2**	−1	146 Lys— —GluN(?)	35—40	+
E 2 Damasc I	−1	2 reziduri Cys	necunoscut	+
E 2 Damasc II	−1	fără Cys	necunoscut	+
E 1	−2	127 Gly, Arg, 158 Arg— —Lys	necunoscut	+
E 1 Bethesda	−2	2 reziduri Cys	necunoscut	+

Modificarea structurală a apo E se pare că este cea care antrenează scăderea catabolizării VLDL și LDL. Există numeroase variante genetice ale acestei forme generate de polimorfismul apoE (tabelul 32.XXIV); heterogenitatea apo E explică de ce tipul III HPL este foarte rar întîlnit.

Hipolipidemiile secundare nu au mecanism unic patogenic. Ele apar în:

— insuficiențele pancreatice sau boli ale intestinului, în care absorbția grăsimilor este deficitară, și în care există sindrom diareic cu steatoree.

— în hepatite, ciroze sau în orice formă de insuficiență hepatică generalizată, hipolipemiile se explică prin incapacitatea de a sintetiza apoliproteine normale, precum și prin metabolizarea generală deficitară a compușilor care ajung la hepatocit: trigliceride, colesterol, glucoză, aminoacizi;

— la acestea se adaugă tulburările ciclului enterohepatic care favorizează scăderea reabsorbției sărurilor biliare, bogate în derivați de colesterol.

Creșterea sintezei lipoproteinelor

Hiperalfalipoproteinemia. Este o manifestare mai degrabă de laborator (hiper HDL). Deși a fost pusă în evidență secundar în unele hipelipidemii (poate ca fenomen compensator antiaterosclerotic), manifestarea clinică este lipsa bolilor legate de ateroscleroză și longevitatea mare. Situația este transmisă autosomal dominant, dar poate apare și dobîndit în: ciroză biliară, alcoolism, administrare estrogenică, pesticide clorinate.

Dislipoproteinemia X. Această situație chimico-biologică apare legată de boala obstructivă hepatică, în care ficatul secretă o lipoproteină foarte bogată în fosfolipide (65%) și colesterol liber (25%), numită LP X. Laboratorul înregistrează nivele crescute de colesterol.

Hiperlipidemia combinată (mixtă) familială. În această afecțiune, care poate prelua tipurile fenotipice de HPL IIa, IIb, și IV (tabelul 32.XX) tulburarea de bază pare a fi hipersecreția hepatică de VLDL. Faptul că există multiple exprimări clinice face ca și patogenia să nu fie lămurită. Transmisia este aparent autosomal dominantă. Lipsa xantoamelor și ateroscleroza precoce sînt semne caracteristice clinice.

În explicarea patogeniei aterosclerozei asociate hipertrigliceridemiilor (din toate formele fenotipice de HPL) un rol central îl ocupă interacțiunea particulelor lipidice VLDL mari ($S_f > 60$) cu receptorii membranari LDL și βVLDL, precum și cu trombina (și protrombina).

S-a dovedit (Bradley, 1986) că în HLP cu hiperTAG există VLDL anormal de mari ($S_f > 100-400$). Aceasta au primit numele de HTG—VLDL (*hypertriglycemic* VLDL). În timp ce VLDL normale au capacitatea de legare de receptorul LDL (vezi p. 128) prin apo E, HTG—VLDL nu au această capacitate. Cauza: HTG—VLDL posedă proprietatea de a se lega de trombină, enzimă serică cu efect litic (nu numai asupra fibrinogenului) asupra apo E căreia îi scindează fragmentul de legare de receptor; E—22(fig. 32.38).

În aceste condiții crește și mai mult concentrația HTG—VLDL (a trigliceridelor), crește legarea acestora de receptorul βVLDL; în aceste împrejurări crește încorporarea de VLDL în macrofage, care se transformă în celule spumoase, implicate în aterogeneză.

Cea mai frecventă formă clinică pare a fi totuși tipul IV HPL.

Tipul IV (hipertrigliceridemia endogenă sau lipomicronemia) este cel mai frecvent defect legat de LP reprezentînd circa 45% din HLP esențiale (fig. 32.41).

Creșterea prebetaLP corespunzătoare fracțiunii de ultracentrifugare VLDL este caracteristică. Ea se datorește creșterii concentrației triacilglicerolilor sintetizați de ficat, structurate ca particule mai fine decît chilomicronii. Serul apare tulbure și nu se limpezește decît după circa 14 ore (la 4°C).

Boala debutează după 20 ani și se asociază frecvent cu diabet zaharat sau cu IGT (toleranță anormală la glucoză) în mai mult de 50% cazuri. Biologic se observă hiperinsulinism și rezistență la insulină. Boala evoluează rapid spre ateroscleroză sistemică și prezintă risc major de afectare coronariană. Factori secundari precum hipotiroidism, alcoolism, sarcină, nefroze pot genera forme fenotipice de HLP tip IV (tabelul 32.XXV).

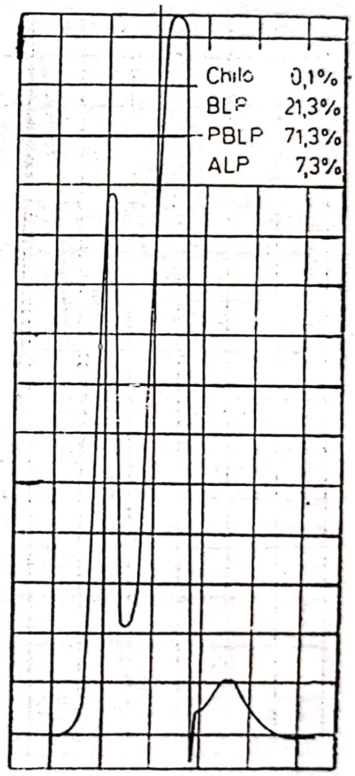


Fig. 32.41. Lipidograma serică în hiperlipidemia fenotip tip IV: creșterea prebetalipoproteinelor; chilo = chilomicroni, BLP = lipoproteine cu migrare beta, PBLP = lipoproteine cu migrare prebeta, ALP = lipoproteine cu migrare alfa.

Tabelul 32.XXV

Condiţii în care pot fi întîlnite hiperlipoproteinemii. Hiperlipoprotinemiile secundare

I.	Disglobulinemii, pancreatite, diabet zaharat prost controlat, absenţa apoC—II
II.	Hipotiroidism, porfirie acută intermitentă, nefroză, hipercalcemie idiopatică, disglobulinemie, anorexia nervosa
III.	Diabet zaharat, hipotiroidism, disglobulinemii, gamapatie monoclonală
IV.	Boli prin stocaj de glicogen, lupus eritematos sistemic, sindrom nefrotic insuficienţă renală, dializă cronică, diabet zaharat, hipotiroidism, abuz etanol
V.	Diabet zaharat prost controlat, glicogenoză, hipotiroidism, sindrom nefrotic, disglobulinemie, sarcină, administrare estrogeni şi contraceptive orale (la femei cu hiper TAG familială)

Tratamentul formei ereditare, transmisă aparent dominant (?) este restricţia de glucide alimentare solubile şi suprimarea alcoolului.

Hipertrigliceridemia familială. Afecţiunea de bază în această situaţie pare a fi creşterea secreţiei hepatice de VLDL (există cazuri cînd numai această fracţiune este crescută). Dar în multe situaţii (majoritatea se încadrează în fenotipul HLP V) în plasmă există şi chilomicroni, fără a putea fi pus în evidenţă un deficit în mecanismele de clearance (vezi deficitul de LPL-aza).

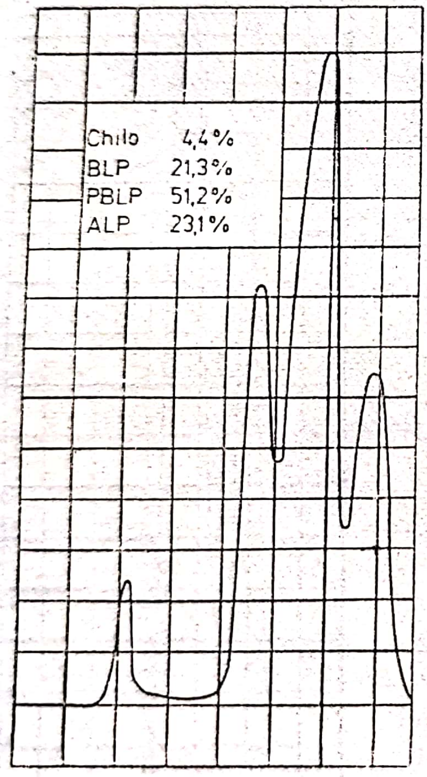


Fig. 32.42. Lipidograma serică într-un caz de hiperlipoproteinemie fenotip tip V: creşterea chilomicronilor (chilo) şi a prebetalipoproteinelor (PBLP). BLP = betalipoproteine, ALP = alfa lipoproteine.

Tipul V (hipertrigliceridemia mixtă, de tip exo- şi endogen) apare cu o frecvenţă de circa 15% din cazurile de HLP esenţiale şi se caracterizează prin creşterea concentraţiei chilomicronilor şi a triacilglicerolului (lipocromi sau prebeta LP) în serul *fasting*. Aparenţa lactescentă a serului (fig. 32.42) nu se limpezeşte după 14 ore la 4°C deşi la suprafaţa eprubetei poate apare un dop lipidic.

Debutul clinic se poate situa în jurul vîrstei de 20 ani prin hepatomegalie, colici abdominale, pancreatită. TAG ating valori mari (11,3—18 mmol/l=1000—1600 mg/dl); colesterolul este mai puţin crescut, iar oGTT sînt frecvent de tipul IGT. Hiperuricemia nu este rară la acest fenotip.

Fenotipul V poate fi întîlnit secundar în diabetul zaharat, alcoolism, pancreatită acută, sindrom nefrotic, disglubulinemii (tabelul 38.XXV).

Tratamentul este reducerea greutăţii corporale prin regim lipsit de lipide şi zaharuri. Tratamente recente cu derivaţi de progesteron par să crească clearance-ul VLDL în acest fenotip.

Heterogenitatea formelor HLP fenotip V este explicată recent (Dargel, 1985) prin faptul că aceste forme nu sînt o entitate fiziopatologică; unele forme arată a fi tulburări ale apo E 4 homozigot, 33% din pacienţi sugerînd a avea o alterare apo E. În aceste condiţii pacienţii fenotip V vor fi pe viitor împărţiţi în mai multe grupe.

Modificări ale catabolizării lipoproteinelor

Creşterea catabolizării lipoproteinelor

Lipodistrofia membranoasă. Se pare că această formă de afectare a lipoproteinelor este singura în care tulburarea este realizată prin creşterea catabolizării LP. Boala apare prin activarea lipoproteinlipazei şi nu are o cauză definită. Situaţia a fost descrisă mai ales ca modificare secundară unor creşteri catabolice prin hormoni tiroidieni şi catecolamine (adrenalină), şi, mai rar, prin creşterea glucagonului.

Scăderea catabolizării lipoproteinelor

Hiperchilomicronemia Bürger-Grutz. Patogenia acestei afecţiuni a fost dovedită pentru multe din cazurile ce prezintă fenotip HLP tip I. Ea se datoreşte scăderii activităţii sau lipsei lipoproteinlipazei. Afecţiunea apare de multe ori şi datorită lipsei apo C II, ce funcţionează ca activator al LPL; diagnosticul dintre cele două forme (care se pot intrica) este dificil de efectuat, fiind extrem de sofisticat.

Tipul I HLP (hiperchilomicronemie) constituie o raritate şi se caracterizează prin incapacitatea de a clarifica serul de grăsimile de provenienţă alimentară.

Tipul I HLP este aproape totdeauna familial şi apare la homozigoţi. Formele secundare se pot întîlni în disglobulinemii sau în diabetul insulinopriv (tabelul 32. XXV). Aspectul serului este tulbure. Lăsat la 4°C timp de 14 ore, se formează deasupra un dop de material lipidic şi serul se clarifică. Colesterolul este normal sau crescut, în timp ce concentraţia crescută a TAG depăşeşte uneori valori de 5 000 mg/dl.

Pacienţii cu hiperchilomicronemie sînt tineri, prezintă hiperlipemie retiniană, hepatosplenomegalie, xantome cutanate şi crize dureroase abdominale după un prînz gras. Alimentaţia cu grăsimi reduse la minim are un efect de clarificare a serului. Trigliceridele cu acizi graşi cu lanţ de lungime medie sînt perfect tolerate, deoarece, resorbite exclusiv pe calea venei porte, sînt transportate la ficat şi metabolizate, fără să invadeze sîngele periferic cu chilomicroni. Afecţiunea nu se însoţeşte de tulburări de glicoreglare de tip diabetic sau de ateroscleroză.

Caracteristicile clinice ale fenotipului HLP I sugerează că unele forme ale fenotipului V pot avea ca patogenie scăderea activităţii lipoproteinlipazei (faptul este pus pe similitudinea de laborator în ceea ce priveşte hiperchilomicronemia).

Hipercolesterolemia familială. Unul din cele mai interesante defecte de recepţie a fost descris în cadrul acestui HLP, care prezintă fenotipul II. Lipsa receptorului inclusiv la nivel hepatic face ca ficatul să nu mai poată capta şi folosi LDL, iar ţesuturile să nu mai preia acest compus; mai mult, lipsa hepatică de receptor, face ca, aparent, ficatul să secrete mai mult LDL.

Tipul II HLP (hiperbetelipoproteinemia) se întîlneşte în circa 30% din cazurile de hiperlipemii esenţiale, la bolnavi de toate vîrstele (fig. 32.43). În tipul IIa colesterolul este crescut la valori între 8—15 mmol/l (300—600 mg/dl). Trigliceridele apar în concentraţie normală şi serul apare limpede. Tipul IIa este adesea familial şi transmis autosomal dominant.

În formele secundare, tipul IIa poate apare în urma abuzului de alimente bogate în colesterol (gălbenuş de ou, unt, slănină, viscere), în hipotiroidismul primar cu mixedem, mielom, nefroză, diabet sau ciroză biliară (tabelul 32.XXV).

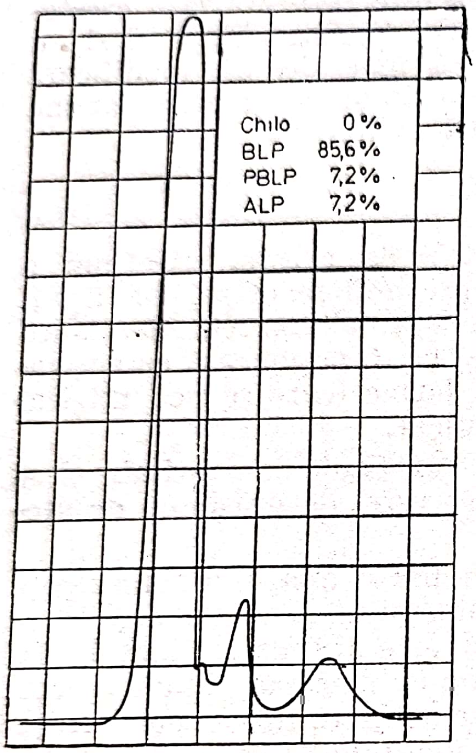


Fig. 32.43. Lipoproteinograma într-un caz de hiperlipoproteinemie fenotip tip II : creşterea beta-lipoproteinelor. Chilo = chilomicroni, BPL = beta lipoproteine, PBLP=lipoproteine cu migrare prebeta, ALP =lipoproteine cu migrare alfa.

Acest tip de HLP se poate manifesta prin interesări vasculare precoce. În tipul esenţial, xantoamele apar la nivelul tendoanelor extensorilor mîini, a tendonului lui Achile, pe coate şi pe piele. La tineri se observă, paradoxal, gerontoxon. Afecţiunea primară nu se însoţeşte de tulburări de glucoreglare de tip IGT sau diabet. Circa 10 % din bolnavii cu ateroscleroză prezintă HLP IIa iar circa 40 % dintre aceştia prezintă forma IIb.

Heterogenitatea de prezentare clinică a fost explicată prin existenţa mai multor forme patogenice (Dargel, 1985) : defect absolut (lipsă), defect parţial şi defect de internalizare (legarea LDL de receptor fiind normală). În plus există şi forme de tulburare a transportului transvezicular al receptorului în formare (defect de generare din proLDL-receptor (Leitersdorf,1988).

După ce s-a dovedit că *endothelial derived relaxation factor* (EDRF) este implicat în relaxarea vasculară şi protecţia antiaterosclerotică şi după ce s-a arătat că LDL are capacitatea să inhibe EDRF (Andrews, 1987), este din ce în ce mai clar de ce pacienţii cu această HLP dezvoltă ateroscleroză precoce. Mecanismul inhibiţiei EDRF este probabil prin competiţie receptorială : nu este dependent de oxidarea produşilor LDL, de sechestrarea acestuia de către particula LDL şi nici de distrugerea prin mecanism direct (Andrews, 1987).

*

Dependenţa tipurilor de HLP primare de anumiţi factori dietetici este diferită : hiperchilomicronemiile pot fi corectate prin reducerea lipidelor din alimentaţie (fig. 32.44).

Anomaliile caracteristice tipului IV sînt agravate de glucidele cu resorbţie rapidă (zaharoză, fructoză), în timp ce sindromul umoral al tipului V se atenuează sub un regim global restrictiv, mai ales în privinţa lipidelor şi glucidelor solubile. În sfîrşit, s-a constatat că alcoolul induce HLP endogenă, similară tipului IV.

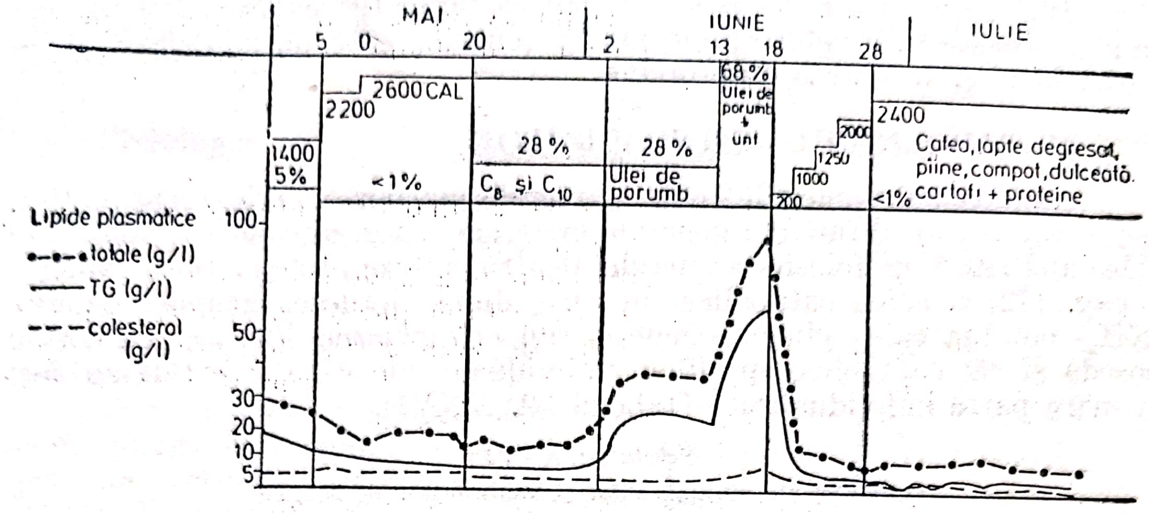


Fig. 32.44. Tratament dietetic într-un caz de hiperchilomicronemie. Toleranța bună la acizi grași cu lanț mediu (C_8-C_{10}), sensibilitate crescută la acizi grași cu lanț lung (saturați sau nesaturați).

METABOLISMUL PROTIDIC

Metabolismul proteinelor reprezintă cea mai importantă cale biochimică în organism, în sistemele vii. Aceasta pentru că în faza anabolică a metabolismului, în cursul proceselor endergonice, are loc formarea structurilor sistemelor vii, ale celulei, cu tot ansamblul de blocuri de construcție, complexe supramoleculare și în special cu formarea sistemelor de complexe enzimatice.

De altfel se poate afirma că nu există nici o structură proteică care să nu fie în același timp și una enzimatică.

De exemplu proteinele de transport din cadrul lipoproteinelor (apoproteinele) sînt enzime activatoare ale unor structuri membranare (vezi p.125); imunoglobulinele, liganzi tipici, s-au dovedit a avea funcție enzimatică, scindînd, de exemplu, fosforilcolina (Lethuillier, 1987) *.

Deși această fază anabolică a metabolismului proteic a fost clasic denumită funcția plastică a organismului, este evident că ea își are un rol dublu, de structuralizare și de funcționalitate directă ca totalitate a funcției enzimatice a celulei, organismului sau altui sistem taxonomic.

Ca orice sistem viu, și sistemul metaboslismului proteic poate fi privit anabolic (sinteze) și catabolic (degradare cu eliberare de energie). Elementul esențial în orientarea spre catabolism sau anabolism este direcția metabolică imprimată componentei azotate din structura „pietrelor de construcție" ale proteinelor, adică din porțiunea NH_2- a aminoacizilor. În cazul cînd acesta înseamnă atașare de o altă grupare biochimică (o componentă ternară CHO) atunci se poate vorbi despre anabolism proteic. Dacă componenta azoatată din cadrul aminoacizilor este eliminată din structuri CHO atunci poate fi vorba despre un fenomen catabolic.

---

* Acest fenomen poate fi folosit în dirijarea specifică a unei funcții enzimatice la nivelul unei ținte (celule) dorite.

Din acest punct de vedere se poate împărţi metabolismul proteic în : 1. procese la nivelul aminoacizilor (cu elemente de anabolism şi de catabolism) şi 2. sinteza de proteine.

METABOLISMUL AMINOACIZILOR

Aminoacizii, molecule constitutive ale marilor complexe enzimatice, pot avea, în cadrul funcţiei generale metabolice a organismului, două căi : calea anabolică, de folosire a energiei pentru sinteze proteice (vezi punctul 2 pag. 172) şi calea catabolică, în care, după pierderea grupării azotate (NH_3) pot lua calea gluconeogenezei sau cetogenezei. Fiecare aminoacid posedă şi căi catabolice specifice, individuale, ale căror afectări au fost în mare parte individualizate (tabelul 32. XXVI).

Tabelul 32. XXVI

Tulburări ale aminoacizilor şi bolile legate de acestea

Aminoacid	Tulburare clinică	Terapie
Glicina	Hiperglicinemie nonketozică	—
	Hiperglicinemie cetozică	+
α Alanina	Acidoză lactică	+
β Alanina	β-alaninemie	vit. B 6
Valină	Hipervalinemie	+
	MSUD	+ vit. B 1
	acidurie metilmalonică	+ vit. B 12
Isoleucina	Acidemie propionică	+ D, H, biotină
	MSDU	+ Gly
Leucina	Acidemie isolvalerică	+
	MSDU	?
Metionina	Hipermetioninemie	NI
Cisteina	—	
Cistina	Cistinoza	+ ditriotreitol, ac. arcanic
	Cistinuria	+fosfocisteamina, pH bazic, penicilamina, ac. folic, vit. B12,B6
Serina	Hiperoxaluria II	—
Treonina	Hipertreoninemia	—
Fenilalanina	Fenilketonuria	+D, Ph <3–12 mg/dl
	FKU atipică/ variante	?
Tirozina	Tirozinemie ereditară	+D, vit. C
Asparagina	—	
Glutamina	—	
Triptofan	Triptofanuria	—
Prolina	Hiperprolinuria I/II	NI
Acid aspartic	—	
Acid glutamic	Acidemie piroglutamică	—
Histidina	Histidinemie	+D
Arginina	Hiperarginemie	+
Lizina	Hiperlizinemie	+
Ac. argininosuccinic	Acidurie argininosuccinică	+ H, E, D
Ornitina	Hiperornitinemie	+ H, D, E
	Def. ornitin aminotransferaza	+ H, E, D
Citrulina	Citrulinemie	+ H, E, D
Homocistina	Homocistinuria	—
Cistationina	Cistationuria	NI
Ac. pipecolic	Hiperpipecolatemia	—
	s. Zelweger	?
Beta-alanina	Beta-alaninemia	—

+ = posibilă, — = imposibilă, NI=necercetat, necunoscut, D=dietă, H = hemodializă, E=eliminare NH_3, MSDU=boala urinilor cu „miros de sirop de arţar", FKU=fenilketonurie.

În acest subcapitol va fi prezentată fizopatologia şi fiziologia căilor biochimice de tip catabolic (degradativ) (Scriver, 1915, Mudd, 1985, Smith, 1985 a-h).

Fiziologie

Aminoacizii, proveniţi din scindarea legăturilor peptidice sau cei din aport direct pot urma trei căi metabolice (Oeriu, 1974) : dezaminarea, transaminarea şi decarboxilarea.

Dezaminarea înseamnă descompunerea în amoniac şi componenta ternară (cetoacid) (fig. 32.45). In vivo dezaminarea este numai dezaminare oxidativă (dehidrogenantă), care generează ceto acizi alfa. Enzima cheie a dezaminării este aminoacid-oxidaza (coenzimă FAD pentru formele D, rare, şi FMN, pentru formele L). Mai ales acizii mono amino-monocarboxilici sînt supuşi dezaminării oxidative.

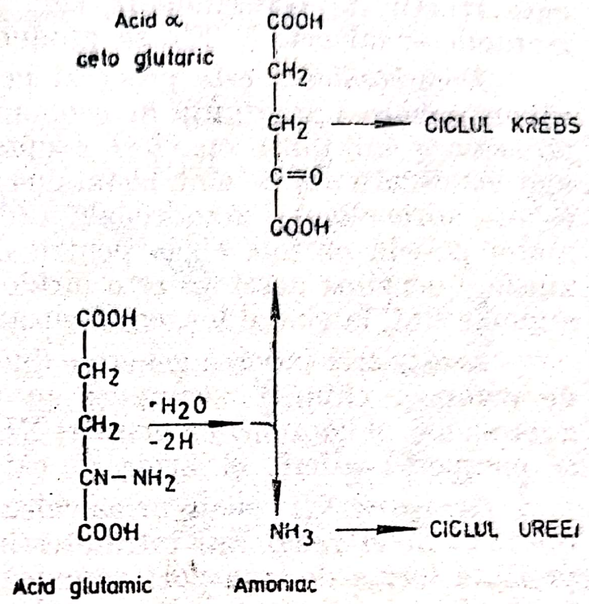

Acid α
ceto glutaric
COOH
CH2
CH2
C=0
COOH
CICLUL KREBS
COOH
CH2
CH2
CN-NH2
COOH
+H2O
-2H
NH3
CICLUL UREEI
Acid glutamic
Amoniac

Fig. 32.45. Dezaminarea aminoacizilor (cazul acidului glutamic).

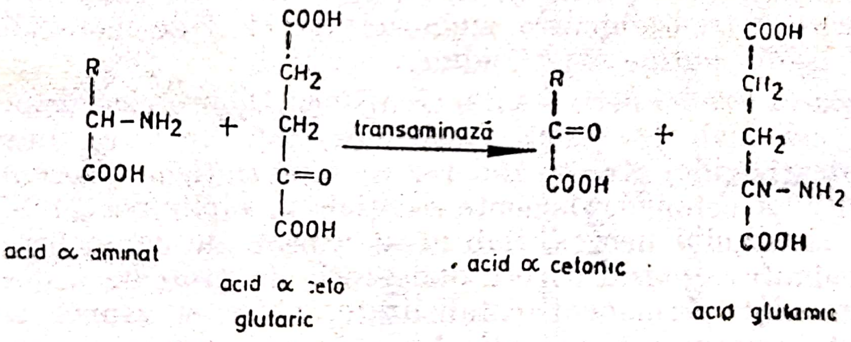

R
CH-NH2
COOH
+
COOH
CH2
CH2
C=0
COOH
transaminază
R
C=0
COOH
+
COOH
CH2
CH2
CN-NH2
COOH
acid α aminat
acid α ceto glutaric
acid α cetonic
acid glutamic

Fig. 32.46. Transaminarea aminoacizilor

Transaminarea este reacţia de cedare a grupării NH$_2$— unui cetoacid (fig. 32.46), prin intermediul unor compuşi intermediari. Enzima care catalizează această reacţie este transaminaza, a cărei coenzimă este piridoxal fosfatul (fig. 32.47), compus al vitaminei B 6.

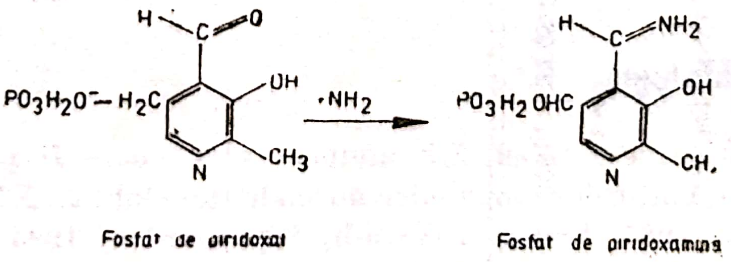

H
C=O
PO3H2O—H2C
OH
N
CH3
+NH2
H
C=NH2
PO3H2OHC
OH
N
CH3
Fosfat de piridoxal
Fosfat de piridoxamina

Fig. 32.47. Piridoxal fosfatul reprezintă intermediarul necesar al reacţiei de transaminare pentru că are capacitatea de a accepta grupul —NH$_2$, cu formarea tranzitorie a unei baze Schiff (imină), prin condensarea fracţiunii aminice cu funcţia aldehidă (— CHO).

Procesul transaminării este extrem de răspîndit în organismul uman : mușchi, creier, ficat, miocard, mucoasă intestinală (unde reacția este foarte intensă), glande endocrine, exocrine, țesuturi embionare și neoplazice (unde se pare că reacția este mai scăzută, cantitativ). Cele mai cunoscute reacții de transaminare sînt transaminarea glutamico-piruvică și glutamico-oxalacetică. Ele se produc intramitocondrial.

Decarboxilarea este procesul prin care se formează aminele. Procesul are o mare importanță în economia organismului, pentru că generează numeroase substanțe cu efect asupra unor funcții specifice. Printre cele mai cunoscute amine sînt histamina (din histidină), serotonina (din triptofan), adrenalina și noradrenalina (din tirozină). Toate țesuturile organismului posedă enzime cheie pentru decarboxilare, adică posedă decarboxilaze. Coenzima acestora este piridoxal fosfatul. Prin monoaminooxidare aminele sînt, la rîndul lor, catabolizate în alți compuși, mai simpli.

Aceste trei procese generale duc la eliberarea în mediu a două grupe de compuși chimici : compuși cu moleculă formată din CHO, grupări α ceto-acizi, și compuși cu grupări NH_2—, amino. Fiecare din aceste grupe se comportă diferit și urmează căi independente.

Gruparea NH_2 poate urma calea amoniogenezei (formarea de amoniac liber) la nivel renal sau intraintestinal, calea glutaminogenezei, care reprezintă forma de transport netoxică a amoniacului, cale ce duce în final tot la formarea de amoniac, sau la generarea de amoniac liber folosibil și, în fine, cea mai importantă cale, cea a ureogenezei (fig. 32.48). Procesul ureogenezei este un proces exclusiv hepatic, pentru că etapa ornitină → citrulină nu are loc decît aici. El este legat nu numai de dezaminarea și transaminarea aminoacizilor ci și de metabolizarea grupării NH_2— din purine și pirimidine.

Gruparea ternară derivată din componentele proteice ale organismului urmează cel mai des calea gluconeogenezei sau intră direct în ciclul acizilor tricarboxilici Krebs. Mai rar ea reprezintă un mecanism de formare a corpilor cetonici, elemente esențiale în suplinirea interdigestivă cu energie a sistemului nervos. Sub acest aspect, de catabolizare proteică, se poate admite că există o cotă obligatorie de proteine endogene („uzate"?) care sînt permanent catabolizate, chiar și atunci cînd aportul proteic este crescut sau normal. Această cotă pare a crește extrem de mult în perioade de post sau în cele interdigestive. Din punct de vedere termodinamic combustia proteinelor prin ciclul Krebs sau prin gluconeogeneză (glucoză ce ajunge tot la ciclul Krebs) pare a fi neeconomică. Un gram de proteine eliberează în vivo 4 kcal. In vitro prin arderea totală, adică și a componentei NH, a ureii, se eliberează aprox. 5,65 Kcal/g.

Fiziopatologie

Fiziopatologia catabolizării aminoacizilor poate fi prezentată sub forma alterării lanțurilor biochimice normale (tabelul 32. XXVI) (Thoene, 1983, Scriver, 1985, Smith, 1985 a-h, Wyngaarden, 1985 a, b, Boisse, 1972, 1978) ale :

- căii ureogenezei,

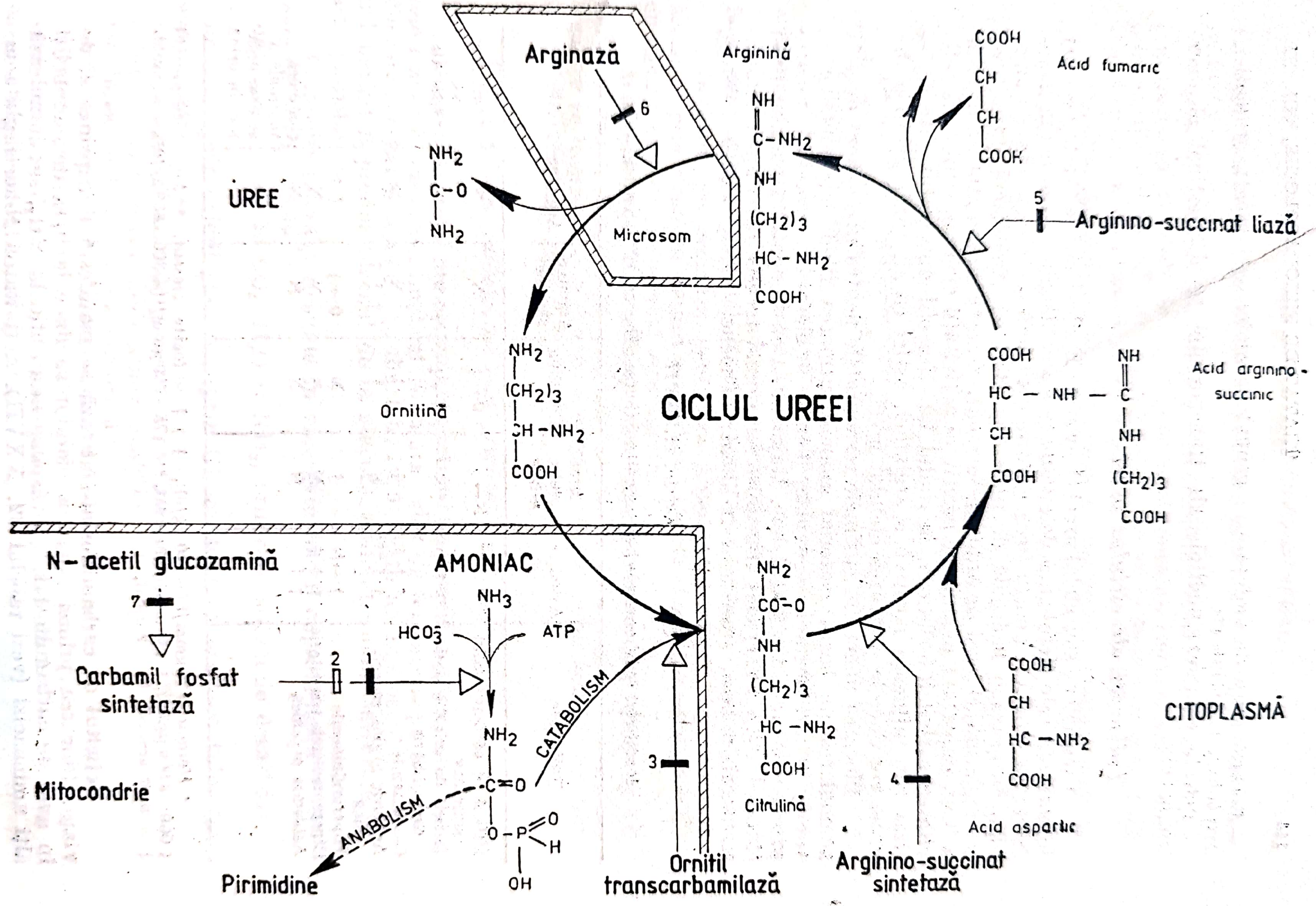

Arginază
6
Arginină
Acid fumaric
COOH
CH
CH
COOH
ÜREE
NH2
C-O
NH2
Microsom
NH
C-NH2
NH
(CH2)3
HC-NH2
COOH
5
Arginino-succinat liază
NH2
(CH2)3
CH-NH2
COOH
Ornitină
CICLUL UREEI
COOH
HC — NH — C
CH
COOH
NH
NH
(CH2)3
COOH
Acid arginino-succinic
N-acetil glucozamină
AMONIAC
7
NH3
HCO3
ATP
Carbamil fosfat sintetază
2
1
NH2
C=O
O-P=O
H
OH
CATABOLISM
ANABOLISM
Pirimidine
Mitocondrie
3
Ornitil transcarbamilază
NH2
CO-O
NH
(CH2)3
HC-NH2
COOH
Citrulină
4
Arginino-succinat sintetază
COOH
CH
HC-NH2
COOH
Acid aspartic
CITOPLASMĂ

Fig. 32.48. Ciclul ureii și tulburări la nivelul lui. 1 = deficit de carbamilfosfatsintetaza, 2 = hiperamoniemie tranzitorie, 3 = deficit de ornitil-transcarbamilaza, 4 = hipercitrulinemie, 5 = aciduria arginino-succinică, 6 = hiperargininemia, 7 = acidurie organică.

— fiecărui grup de aminoacizi: grupul de aminoacizi liniari, aromatici, triptofan, histidină etc.
— defecte complexe/multiple ale transportului renal/intestinal al unor aminoacizi.

Tulburări ale ciclului ureei

Ureogeneza sau ciclul ureei (Kowarski-Krebs-Henseleit) este cea mai importantă cale metabolică de eliminare a amoniacului rezultat din metabolizarea proteică. Pentru fiecare rotire completă două molecule de amoniac formează o moleculă de uree (fig. 32. 48). Amoniacul intră liber (ca moleculă) şi legat de arginino-succinat. N-acetil-glutamatul s-a dovedit a fi un important modulator pozitiv al activităţii ciclului, stimulînd activitatea carbamil-fosfatazei. la rîndul lui, N-acetil-glutamatul este sintetizat sub influenţa pozitivă a argininei, astfel că alterările acesteia din urmă vor duce la activarea ciclului ureei.

Blocarea uneia din enzimele responsabile pentru ureogeneză duce la acumularea de bogat material amonio, urmarea fiind hiperamoniemie, vomă, retard mental, convulsii, comă, intoleranţă proteică, moarte precoce (în lipsa tratamentelor). Majoritatea enzimopatiilor ciclului ureei (tabelul 32.XXVII) sînt transmise autosomal recesiv (excepţie: ornitin-transcarbamilaza, transmisă X-lincat) (Thoene, 1983, Smith 1985 f).

Tabelul 32.XXVII

Modificări de laborator în hiperamoniemii (Sursa: Thoene, 1983, Sinclair, 1979)

Tulburare	Amoniac*	Acid orotic urinar	Citrulina	Arginino-succinat	Arginina	Altele
Deficit de carbamilfosfat sintetaza	↑ ↑ ↑ **	N→ ↓	0→ ↓	N	N	↑ Glu, Ala Lys
Deficit de orinitin transcarbamilaza	↑ ↑ ↑	↑ ↑	0→ ↓	N	N	↑ Glu, Ala
Citrulinemie	↑ ↑ ↑	↑	↑ ↑ ↑	N	N	
Acidurie argininosuccinică	↑ ↑ ***	N	↑	↑ ↑ ↑	↑	
Hiperargininemie	↑ →N	↑	N	0→ ↓	↑ ↑	
Hiperamoniemie tranzitorie	↑ ↑ ↑	N	N	N	N	
Acidemie organică	↑ ↑	N	N	N	N	eliminare anormală a acizilor organici în urină

* Normal =70 μmol/l (~120 μg/dl), ↑ ↑ ↑ = foarte crescut, ** 590—1760 μmol/l 1 000—3 000 μg/dl), ↑ ↑ =crescut moderat, *** 175—350 μmol/l(~300—600 μg/dl), 0 =absent, ↑ = uşor crescut, N = normal, ↓ = scăzut.

Deficitul de carbamilfosfat-sintetază se manifestă din prima zi de viaţă. Blocarea primei etape a ciclului va duce la lipsa de metaboliţi în aval de carbamilfosfat. Ca răspuns nespecific la NH_3, se acumulează alţi aminoacizi (vezi tabelul 32. XXVII). Activitatea N-acetil-glutamatului este inhibată de propionil CoA ; cauza este neclară (defect genic mai extins ?).

Hiperamoniemia tranzitorie este o condiţie clinică diferită de prima, prin răspunsul favorabil la dializă (hemoperitoneală). Debutul apare după primele zile de normalitate. Paradoxal, ciclul ureei pare a fi normal la nivel hepatic, unde activitatea altor enzime nu este alterată.

Deficitul de ornitintranscarbamilază se manifestă predominant la sexul bărbătesc (X-lincat). Blocarea trecerii spre ornitină generează îndreptarea carabamilfosfatului spre sinteza de pirimidine. Urmarea este creşterea nivelului acidului orotic. În funcţie de debut, au fost descrise 5 forme de boală : la nou născut, în prima lună de viaţă, juvenil, la 9 luni şi la 8 ani. Formele tardive apar la femei, cele parţiale (activitate enzimatică OTC aprox. 30 %) se pot manifesta şi la bărbaţi ca tulburări de comportament cu debut tardiv (DiMagno, 1986).

Deficitul de argininsuccinic sintetaza se manifestă prin hipercitrulinemie. Şi pentru această afecţiune au fost descrise forme intermediare şi mai uşoare de boală.

Deficitul de argininsuccinaza (liază) determină arginino-succinic aciduria. Cea mai mare parte a cazurilor nu supravieţuiesc copilăriei, cu tot tratamentul. Clinic asociază *trichorrhexis nodosa*, o condiţie care face părul extrem de friabil. Există variante subacute şi cu debut tardiv.

Deficitul de arginaza generează hiperargininemia. Deşi prezintă acelaşi aspect clinic de retard mental ca celelate, boala nu se manifestă cu moarte precoce (amoniacul este variabil !).

Acidemia organică produce, prin acumularea de derivaţi de acetil CoA, inhibarea N-acetilglucozamniei. Condiţii de apariţie a acidemiei organice se întîlnesc în tulburarea metabolismului aminoacizilor cu lanţ ramificat (vezi pag. 148).

Tulburări ale metabolismului glicinei (Gly, G)

Glicina este unul din cei mai importanţi aminoacizi pentru numeroasele reacţii în care este implicat (în afara celor de formare a proteinelor din care constituie peste 25% — Sinclair, 1979). Este un aminoacid neesenţial putînd fi produs plecînd de la glucoză, serină, treonină, sarcozină şi acid glioxilic.

Catabolizarea sa şi reacţiile în care este folosit cuprind peste 10 căi metabolice (fig. 32.49) :
— degradare totală la CO_2, H_2O şi NH_3, printr-un sistem de decarboxilare,
— formarea prin acidul glioxilic, (prin Gly-oxidază), a oxalacatatului şi fumaratului ;
— calea ciclului Shemin de generare a porfirinelor (vezi p. 183) ;
— calea serinei prin transhidroximetilaza ;
— metilarea cu formarea de sarcozină ;
— formarea creatinei şi a homocisteinei ;
— obţinerea glutationului, purinelor, pirimidinelor, acidului glicocolic ;
— este folosit în detoxifieri ; de exemplu se cuplează cu acidul benzoic pentru a forma acidul hipuric, netoxic.

Multitudinea de căi metabolice și de utilizări ale Gly face din el un compus esențial existenței, astfel că tulburări ale metabolismului acestuia nu sînt, de cele mai multe ori, compatibile cu viața. De aceea s-au descris puține afecțiuni care să afecteze căile metabolice ale glicocolului ; aceste căi par a fi secundare.

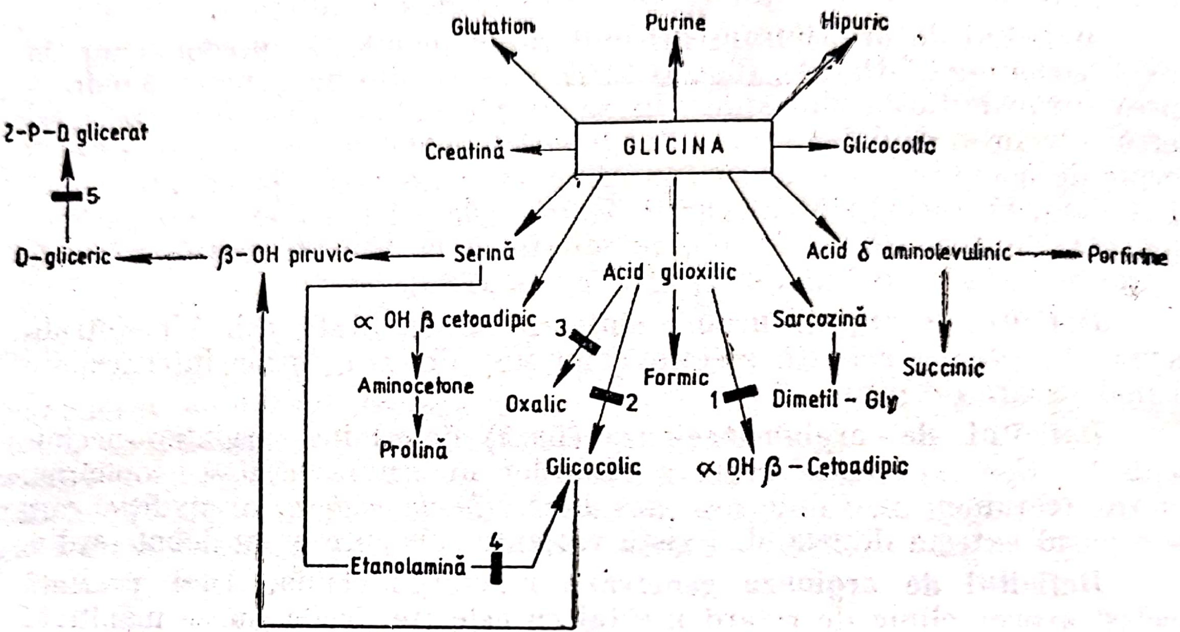

Glutation
Purine
Hipuric
2-P-D glicerat
5
Creatină
GLICINA
Glicocolic
D-gliceric
β-OH piruvic
Serină
Acid glioxilic
Acid δ aminolevulinic
Porfirine
α OH β cetoadipic
3
Sarcozină
Succinic
Aminocetone
Oxalic
2
Formic
1
Dimetil-Gly
Prolină
Glicocolic
α OH β-Cetoadipic
4
Etanolamină

Fig. 32.49. Metabolismul glicinei și serinei și unele tulburări ale lor.
1 = hiperoxaluria tip I, 2= hiperoxaluria tip II, 3= glicinemia, 4= etanolaminoza (tulburare a metabolismului serinei), 5 = acidemia glicerică

Hiperglicinemia noncetozică este urmarea unui defect în clivarea Gly : activitatea transhidroximetilazei enzimă ce furnizează grupări metil din scindarea Gly este scăzută în sensul Gly → Ser (necesar un grup metil). Boala este acompaniată și de scăderea activității Gly-decarboxilazei, precum și a creșterii conversiei Ser în Gly. Boala este transmisă autosomal recesiv și se manifestă supraacut la nou născut : comă, convulsii. Dacă viața continuă restardul mintal și nanismul sînt urmări sigure. Nivelul Gly în plasmă, CSF și urină este crescut și generează manifestările clinice, care pot fi blocate parțial prin efectul postganglionar benefic al stricninei. Tratamentul efectiv pare a fi administrarea Met, care aduce în organism grupări metil (ce altfel ar trebui obținute din scindarea Gly).

Hiperglicinemia cu cetoză pune pe primul plan clinic cetoza neonatală, acidoza (vomă, convulsii, infecții). La nivelul crescut de Gly se asociază hiper Ileu, Val, Leu, Ser, Thr, NH_3. Boala se prezintă ca primară— idiopatică (tulburare a metabolismului Gly?) și secundară în : acidemia propionică, metilmalonică, izovalerică, deficit de carbamilfosfatsintetază (vezi defectele respective). Cauza afectării primare nu este cunoscută.

Sarcozemia este urmarea incapacității catabolizării sarcozinei (N-metil-Gly) (fig. 32.49), un aminoacid intermediar, datorită deficitului de sarcozin-dehidrogenază. Boala se manifestă cu retard mental benign.

Ea reprezintă forma „clasică" de boală; forma de sarcozemie tip II a fost descrisă în relaţie cu aciduria glutarică: defect de dehidrogenază şi transfer electronic la nivelul unor flavoenzime.

Aciduria D-glicerică este urmarea deficitului de D-gliceric-dehidrogenază şi se prezintă cu hiperglicemie, tulburări neurologice severe şi cetoză. Nivelul crescut de Gly sugerează că catabolizarea acestui aminoacid este scăzută.

Hiperoxaluria (Elsas, 1985, Smith, 1985b) este o afecţiune caracterizată prin excreţia crescută de acid oxalic, care, prin cronicizare, şi în anumite condiţii locale favorizante, generează nefrolitiază şi nefrocalcinoză; în evoluţie acestea duc la insuficienţă renală precoce.

S-au izolat două tipuri patogenice de hiperoxalurie:
— tipul I: deficit al α-cetoglutarat carboligazei, care blochează conversia acidului glioxilic spre α-OH-β-ceto-adipic; faptul duce la acumularea de acid glioxilic şi conversia acestuia la acid oxalic;
— tipul II: deficit în oxidarea acidului gliceric, cu aceleşi urmări.

Hiperglicinemia prin blocarea trecerii Gly-acid oxalic a fost descrisă recent (Morrow, 1983) ca entitate separată a unor forme de cetoză şi hiper Gly. Încă nu este precizat mecanismul şi enzima alterată.

Hiperglicinuria este o tulburare rară a absorbţiei Gly din tubul contort, care nu se asociază cu alte tulburări renale; este o afecţiune aprent selectivă. Este citată în legătură cu deficitul de vitamină D; sindromul a fost iniţial descris la doi adolescenţi normali (Sinclair, 1979).

Fiziopatologia metabolismului serinei (Ser, S)

Serina este un aminoacid neesenţial. Ea intervine în nenumărate procese metabolice, unele cuplate cu metabolismul Gly, în care se transformă frecvent. Serina este utilizată în sinteza acidului piruvic (v. gluconeogeneza), cisteinei, Gly, Trp, precum şi a colaminei şi colinei (Oeriu, 1974).

Etanolaminoza pare a fi legată de metabolismul serinei (fig. 32.49); boala a fost descrisă într-o singură familie şi a fost asociată cu boala Pompe (p. 70) (glicogen hepatic şi miocardic în exces), cu decese sub 2 ani prin cardiomegalie şi hipotonie şi disfuncţii cerebrale. Scăderea entanolaminkinazei (în ficat sub 70% activitate) pare a fi cauza creşterii etanolaminei în urină şi ficat (în sînge ea nu a fost detectată (Morrow, 1983).

Fiziopatologia metabolismului treoninei (Thr, T)

Treonina este un aminoacid neesenţial, ce se poate sintetiza din acid aspartic. Rolul ei în organism pare să fie mai ales în structurile proteice, avînd puţine conexiuni „intermediare". Nu este dehidrogenată, este transaminată în măsură redusă, poate genera acid propionic (prin decarboxilare şi dezaminare) şi intrare în ciclul gluconeogenetic. S-au izolat căi prin care Thr poate trece la Gly. Din aceste motive tulburări ale metabolismului Thr au fost cu greu izolate.

Hipertreoninemia a fost asociată cu convulsii şi nanism şi a fost descrisă într-un singur caz de consanguinitate (Morrow, 1983).

Tulburări ale metabolismului alaninei (Ala, A)

Ca și Gly, Ala este un aminoacid neesențial, dar cu foarte mare importanță în economia organismului, fiind cel mai important aminoacid gluconeoformator : aprox. 50 % din gluconeogeneza hepatică se produce din Ala *. El se poate forma prin transaminarea acidului piruvic, prin aminarea directă a acestuia, prin monodecarboxilarea acidului aspartic sau prin hidroliza kinureninei. Ala intră în alcătuirea tuturor proteinelor și participă la toate reacțiile generale ale aminoacizilor. S-au descris în acest fel puține anomali ale metabolismului Ala, ele nefiind compatibile cu viața.

Hiperbeta-alaninemia. Ala este singurul aminoacid ce se găsește în natură și sub formă beta, ca în dipeptidul beta-Ala-His (= carnozina). Blocarea beta-Ala ketoglutamic amino-transferaza impiedică dezaminarea beta-Ala și acumularea sa. Manifestările clinice sînt convulsii, somnolență, retard mental, mioclonii. În unee cazuri, defectul ar fi la nivelul coenzimei (piridoxal fosfat), astfel că terapia se poate face cu doze mari de vitamina B6.

Sindroame hipoglicemice prin modificarea metabolismului Ala au fost descrise. Incapacitatea de sinteză de Ala factor important în gluconeogeneză determină acest sindrom la copiii de 1—5 ani.

Carnozinemia și carnozinuria apar prin deficitul scindării carnozinei (carnozinaza). Boala se prezintă cu encefalopatie convulsivantă severă. Se pare că acumularea de homocarnozină este cea care determină manifestările clinice. Forma carnozurică asociază frecvent imidoz-acidurile și idioție amaurotică.

Tulburări ale aminoacizilor cu catenă ramificată (Valina, Val, V; leucina, Leu, L; izoleucina, ILeu, I)

Valina, leucina și izoleucina sînt aminoacizi al căror catabolism poate fi schematizat în paralel, fiecare dintre cei trei trecînd pe rînd prin : transmaninare, decarboxilare (proces ireversibil), dehidrogenare, hidratare, oxidare (sau carboxilare) și în cele din urmă scindare (fig. 32.50). Există diferențe tisulare în metabolizarea celor trei aminoacizi : de exemplu o singură enzimă catalizează transaminarea celor trei aminoacizi în inimă, în timp ce există trei enzime diferite pentru cei trei aminoacizi în ficat (Sinclair, 1979). Aceste căi metabolice duc la gluconeogeneză și la folosirea în ciclul ureii a amoniacului.

Patologia acestor transformari se prezintă sub cîteva forme clinice care reprezintă unele din cele mai cunoscute boli ale aminoacizilor (Rosenberg, 1980b, Thoene, 1983, Smith, 1985g) (tabelul 32. XXVIII). Dat fiind faptul că produsul final al căilor de degradare a V, L și I sînt acizii organici, cea mai bogată patologie datarotată acestora apare prin tulburarea metabolismului aminoacizilor ramificați. Bolile se manifestă asemănător, fie că este vorba de Val, Leu, sau Ileu : hiperaminemie, modificări ale mirosului transpirației și urinii, retard mental, hipoglicemie, comă,

---

* Aprox 75 % din gluconeogeneza hepatică provine din aminoacizi.

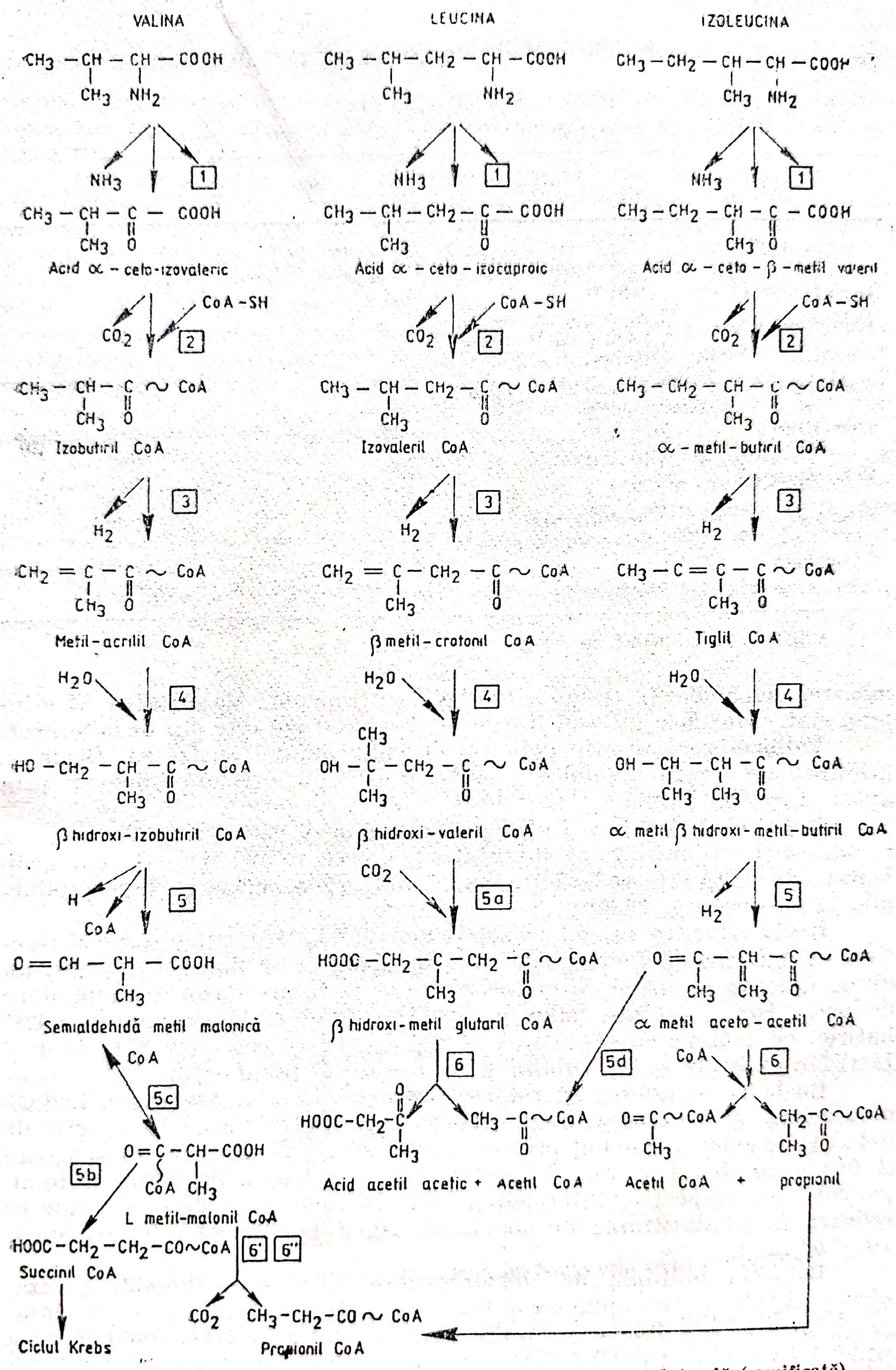

VALINA
LEUCINA
IZOLEUCINA
CH3 — CH — CH — COOH / CH3 NH2
CH3 — CH — CH2 — CH — COOH / CH3 NH2
CH3 — CH2 — CH — CH — COOH / CH3 NH2
NH3
1
CH3 — CH — C — COOH / CH3 O
Acid α - ceto - izovaleric
CH3 — CH — CH2 — C — COOH / CH3 O
Acid α - ceto - izocaproic
CH3 — CH2 — CH — C — COOH / CH3 O
Acid α - ceto - β - metil valeric
CO2
CoA - SH
2
CH3 — CH — C ~ CoA / CH3 O
Izobutiril CoA
CH3 — CH — CH2 — C ~ CoA / CH3 O
Izovaleril CoA
CH3 — CH2 — CH — C ~ CoA / CH3 O
α - metil - butiril CoA
H2
3
CH2 = C — C ~ CoA / CH3 O
Metil - acrilil CoA
CH2 = C — CH2 — C ~ CoA / CH3 O
β metil - crotonil CoA
CH3 — C = C — C ~ CoA / CH3 O
Tiglil CoA
H2O
4
HO — CH2 — CH — C ~ CoA / CH3 O
β hidroxi - izobutiril CoA
OH — C — CH2 — C ~ CoA / CH3 CH3 O
β hidroxi - valeril CoA
OH — CH — CH — C ~ CoA / CH3 CH3 O
α metil β hidroxi - metil - butiril CoA
H
CoA
5
CO2
5a
O = CH — CH — COOH / CH3
Semialdehidă metil malonică
HOOC — CH2 — C — CH2 — C ~ CoA / CH3 O
β hidroxi - metil glutaril CoA
O = C — CH — C ~ CoA / CH3 CH3 O
α metil aceto - acetil CoA
CoA
5c
6
5d
HOOC - CH2 - C / O CH3
CH3 - C ~ CoA / O
Acid acetil acetic + Acetil CoA
O = C ~ CoA / CH3
CH2 - C ~ CoA / CH3 O
Acetil CoA + propionil
O = C - CH - COOH / CoA CH3
L metil-malonil CoA
5b
6′ 6″
HOOC - CH2 - CH2 - CO ~ CoA
Succinil CoA
Ciclul Krebs
CO2
CH3 - CH2 - CO ~ CoA
Propionil CoA

Fig. 32.50. Metabolizarea (catabolizarea) aminoacizilor cu catenă laterală (ramificată). 1 : transaminare (dezaminare), coenzima piridoxalfosfat, 2 : decarboxilare oxidativă, coenzima tiamina, 3 : dehidrogenare, 4 : hidratare, 5 : oxidare, 5a : carboxilare, 5b : izomerizare, 5c : raceminare, 5d : betacetotiolizare, 6 : scindare, 6′ : carboxilare, 6″ : raceminare. Propionil CoA este preferențial degradat spre metilmalonil (6′, 6″) și succinil CoA (5b), pentru a intra în ciclul Krebs. 5c este o cale minoră, Prin 6′, 6″, și 5b Ileu are indirect capacitate glucoformatoare.

Tabelul 32.XXVIII

Tulburări ale metabolismului aminoacizilor cu catenă ramificată

Deficit	Leucina	Izoleucina	Valina
Transaminază	Hiperleucinemie-Hiperizoleucinemie	Hiperleucinemie Hiperizoleucinemie	Hipervalinemie
Decarboxilază	MSUD	MSUD	MSUD
Dehidrogenază	Acidemie izovalerică Deficit multiplu de dehidrogenază		
Carboxilare	Betametilcrotonil glicinurie		
Izomerizare		Acidurie metilmalonică	Acidurie metilmalonică
Betacetotiolaza		Hiperglicinemie+cetoză	
Scindare	Acidurie betahidroxi-betametil glutarică		
Carboxilare		Acidemie propionică	Acidemie propionică

MSUD = boala urinei ca siropul de arțar.

moarte, cetoacidoză, trombocitopenie, neutropenie. Majoritatea afecțiunilor sînt transmise autosomal recesiv. Diagnosticul este pur de laborator.

Valinemia apare prin deficitul de valin aminotransferază. Boala se însoțește de retard mental și vomă; poate fi controlată adecvat prin aport scăzut în valină.

Deficitul de leucin și izoleucin transaminază este o situație rară, ca și valinemia; se prezintă cu hipostatură, diaree, retard mental, convulsii. Durata de viață este redusă (maxim 5 ani). Se asociază cu hiperprolinemie II (Rosenberg, 1980b).

Boala urinei ca siropul de arțar (Leucinoza, MSUD), autosomal recesivă, se datorește deficitului de decarboxilază și se manifestă printr-un miros dulceag al urinii, caracteristic; acesta apare datorită acumulării de peste 10x a aminoacizilor în urină și care se descompun în α-OH butiric, ce polimerizează în apă. Acești derivați ceto- (ai Val, Ileu și Leu) fac ca boală să fie numită și ceto-aciduria ramificată.

Boala se manifestă cu retard, sindrom digestiv, respirator, acidoză metabolică +/− cetoză. S-au descris mai multe forme în funcție de debut și de evoluție: debut precoce, forme grave, variante medii și ușoare și forme cu debut tardiv. Patogenia lor este legată de deficitul total, parțial sau, respectiv, intermediar. De asemeni s-au descris forme ce cedează la administrarea de coenzimă, adică la vitamină B1 (tiamină) 10–150 mg/zi.

Deficitul multiplu de dehidrogenază (dihidrolipoildehidrogenaza) afectează toți cei trei aminoacizi ramificați, plus piruvatul și α-cetoglutaratul (p. 87, 160). Boala se manifestă prin acidoză lactică (modificare a căilor piruvatului) și, mai rar, ca tulburare specifică a aminoacizilor.

Acidemia izovalerică este urmarea deficitului de izovaleril CoA dehidrogenază. Se manifestă numai pe linia Leu. Boala debutează neonatal și posedă toate simptomele MSUD. Acidul izovaleric crește de peste 100 x. La tratamentul dietetic restrictiv s-a adăugat recent și administrarea de Gly (100—200 mg/Kg/zi).

Beta-metil-crotonil-glicinuria, boală foarte rară, pare a fi urmarea deficitului de carboxilare a β-OH-valeril CoA. Boala a fost descrisă în asociere cu amiotrofia spinală progresivă Werdnig-Hoffmann fără retard și cetonurie, sau în asociere cu acidocetoza la nou născut. Acumulările sanguine duc la creșteri urinare de β-OH-valeril CoA și β-crotonil CoA, ce pot fi scăzute prin dietă și biotină.

Acidemia metilmalonică rezultă din incapacitatea conversiei metilmalonatului la acid succinic. Există defecte la 3 niveluri : ale metilmalonil racemazei și mutazei, precum și forme în care deficitul pare a fi al coenzimei (Vit. B 12). Manifestările clinice sînt similare cu cele din aciduria propionică. Diagnosticul este pur de laborator.

În multe cazuri există și deficit de decarboxilare a acidului metil malonic. Dat fiind faptul că metilmalonatul are o poziție metabolică complexă (fig. 32.51) acumularea lui este urmată de foarte multe tulburări metabolice (tabelul 32.XXIX), observabile prin dozări de laborator sofisticate.

Dacă responsabil de boală este vit. B 12 atunci terapia este mult simplificată prin aportul acestei vitamine.

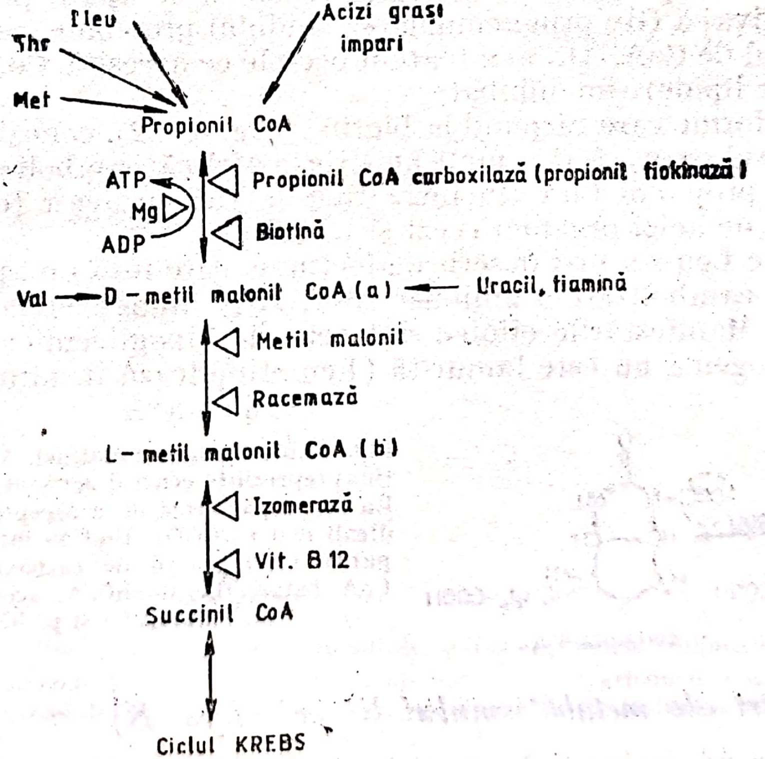

Ileu
Thr
Met
Acizi grași impari
Propionil CoA
ATP
Mg
ADP
Propionil CoA carboxilază (propionil tiokinază)
Biotină
Val
D-metil malonil CoA (a)
Uracil, tiamină
Metil malonil
Racemază
L-metil malonil CoA (b)
Izomerază
Vit. B 12
Succinil CoA
Ciclul KREBS

Fig. 32.51. Căile propionil CoA spre ciclul Krebs prin metil malonil CoA.

Deficitul de β-cetotiolază se prezintă ca sindrom autosomal recesiv hiperglicemic cu cetoză (vomă, acidoză metabolică) infecții, neutropenie și trombopenie. Patogenia se datorește acumulării de α-metil β-OH butiric și metilacetoacetic, care trec și în urină, alături de tiglil-glicină.

Tabelul 32.XXIX

Modificări metabolice în acidemia metilmalonică

Hiperacidemie metilmalonică
Acidoză metabolică
Cetoză: cetonemie, cetonurie
Hiper Gly,
Hiper NH_3
Hiperlactacidemie
Hiperpiruvicemie
Hipoglicemie
Hiperuricemie
Hiperoxalurie
Hiperhomo Cys.
Hipercistationemie
HipoMet

Deficitul de β-OH-β-metil glutarilCoA liaza a fost descris la nou născut ca acidoză metabolică severă. Activitatea enzimatică este 10%. Patogenia se datorește acumulării de acizi organici în amonte.

Acidemia propionică apare ca urmare a deficitului de propionil CoA carboxilază, enzimă care reconvertește propionilul la metilmalonat (activitatea izomerazei și racemazei este normală) pas important în gluconeogeneză (fig. 32.51). Astfel că nivelul Ala, puternic glucoformatoare, scade foarte mult. Manifestările clinice, des neonatale, sînt datorate cetozei și hiperamoniemiei și poate acumulării de acid propionic; de fapt nivelul crescut de acid propionic duce la inhibarea N-acetilglucozaminei și astfel produce blocarea ciclului ureii (vezi p. 144). Boala este însoțită și de creșterea Gly și de hiperglicemie cetozică, fenomen ce apare prin inhibarea enzimei de clivaj a Gly prin acumularea acidului propionic, care suprautilizează pool-ul de CoA. De aici toate procesele ce necesită CoA (cu excepția sintezelor lipide) sînt inhibate.

Există forme care răspund la biotină (fig. 32.52), coenzima carboxilazei.* Deficitul pare a fi mai mult hepatic, astfel că catabolizarea oricărui compus prin propionil CoA (inclusiv Ileu și Val) în acest țesut va duce la acumulare de acizi organici (vezi și p. 145).

Legat de Leu s-a mai descris o afecțiune, care însă nu aparține fiziopatologiei de catabolizare a aminoacizilor. Este hipoglicemia indusă prin Leu la copii. Manifestările clinice sînt cele ale hipoglicemiei (vezi vol. I, cap. 13); patogenia nu este lămurită (Leu stimulează insulina ?).

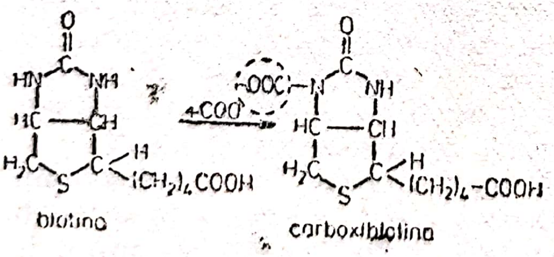


Fig. 32.52. Structura biotinei. Vitamina H (biotina) reprezintă centrul activ al carboxilazelor. Ea are capacitatea de a accepta tranzitor radicali acil (—COO). Biotina intervine astfel în patru mari reacții de carboxilare: propionil CoA betametilcrotonilCoA, acetilCoA și piruvatului (vezi și p. 87, 101).

Tulburări ale metabolismului lizinei (Lys, K)

Lys este un aminoacid esențial, glucoformator și cetoformator. El este sintetizat de microorganisme, pornind de la acidul alfa-aminoadipic.

---

* Deficitul de biotină generează multiple tulburări metabolice, avînd în vedere că acest compus este coenzimă a 4 enzime carboxilante importante: propionil CoA, acetil CoA, betametilcrotonilCoA și piruvat carboxilaza.

În organism Lys poate urma mai multe căi :

— dezaminare în ε cu formare de acid alfa aminoadipic ;

— dezaminare oxidativă în alfa cu formarea alfa cetoepsilon amino caproic, cale ce urmează prin acidul pipecolic şi semialdehida alfa aminoadipică să ajungă la alfa-ceto-adipic şi apoi glutamic ;

— decarboxilare (intestinală) cu formare de cadaverină (diamină toxică) ;

— combinare cu biotina generînd biocitina.

In vitro forma beta a Lys se găseşte în unele antibiotice : streptomicină, viomicină.

Lizina se catabolizează pe două căi, a căror pondere încă nu a fost cuantificată nici global nici la nivelul diferitelor ţesuturi. Ele au fost deduse din probabilele blocări enzimatice de pe aceste căi (fig. 32.53).

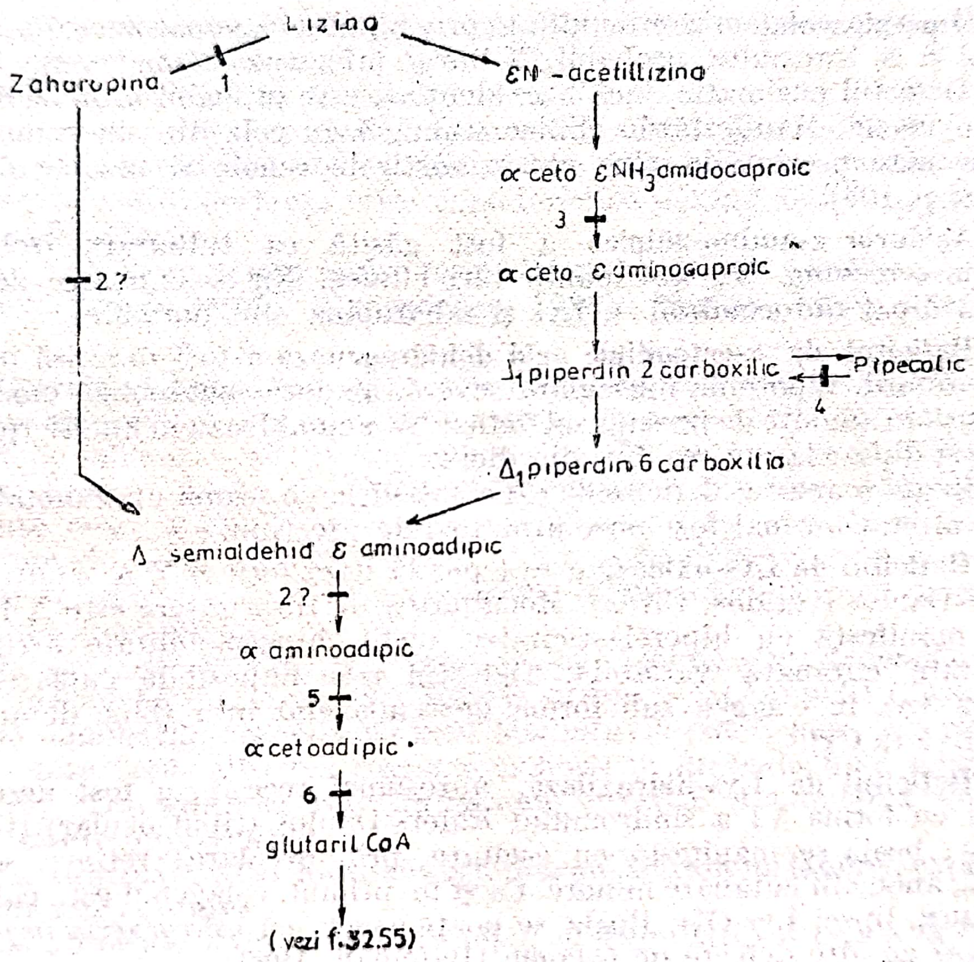

Lizina
Zaharopina
1
εN - acetillizina
α ceto εNH3amidocaproic
3
α ceto ε aminocaproic
2 ?
Δ1 piperdin 2 carboxilic
Pipecolic
4
Δ1 piperdin 6 carboxilic
Δ semialdehid ε aminoadipic
2 ?
α aminoadipic
5
α cetoadipic
6
glutaril CoA
(vezi f.32.55)

Fig. 32.53. Căile de catabolizare a lizinei şi unele tulburări.
1 = hiperlizinemia persistentă, 2 = zaharopinuria, 3 = hiperlizinemia periodică, 4 = hiperpipecolatemia, 5= aciduria α-aminoadipică (?), 6=deficitul de α-ceto-adipic dehidrogenază.

Hiperlizinemia persistentă este rară, şi se prezintă biologic cu creşterea concentraţiei de Lys în sînge. Defectul pare a se datora imposibilităţii transferului grupului $-NH_2$ către α-ceto-glutarat precum şi blocării trecerii la compuşi de catabolism, prin scăderea activităţii Lys-α-ceto-glutarat reductazei la 10% din activitate. Retardul mental este inconstant şi nu depinde de NH_3, a cărui concentraţie pare a fi normală.

Zaharopinuria este o afecțiune caracterizată prin acumularea de zaharopină și aldehidă aminoadipică. Defectul pare a fi localizat la nivelul glutamat reductazei/aminoadipic semnialdehid glutamat reductazei sau al zaharopin dehidrogenazei. Boala se manifestă cu retard mental și nanism.

Hiperlizinemia periodică (intoleranța la Lys) apare datorită deficitului de lizindehidrogenează (Lys NAD oxidoreductază) hepatică. Boala se asociază cu creșterea nivelului NH_3 ($> 350 \mu mol/l = 600 \mu g/dl$) și intoleranță la Lys la o dietă hiperproteică. Manifestările clinice cuprind rigiditate musculară, neliniște, comă; tratamentul poate fi dietetic. Excesul de Lys inhibă arginaza motiv pentru care ciclul ureei este blocat, producîndu-se creșterea NH_3.

Hiperpipecolatemia se manifestă prin hipotonie, hepatomegalie, retard mental și se transmite, probabil, X-lincat (afectează numai sexul bărbătesc). Defectul enzimatic, încă neevidențiat, este probabil la nivelul pipecolat oxidazei. Manifestările clinice seamănă cu cele din sindromul Zellweger, care prezintă în plus chiste corticale renale și moarte precoce (vezi și p. 109).

Aciduria α-amino-adipică a fost găsită ca tulburare izolată la sondaje screening. Nu are manifestări clinice. Nu se cunoaște deficitul (aminoadipat mitocondrial ?). Lys și zaharopina sînt normale.

Deficitul de α-cetoadipic acid dehidrogenaza a fost descrisă în relație cu retard, hipotonie musculară severă, acidoză metabolică moderată. Compușii în amonte de presupusul deficit se acumulează în umori (plasmă, urină) și dispar la oprirea Lys din dietă.

În afara acestor deficite de căi catabolice, pe seama unui metabolism lizinic alterat au mai fost puse următoarele afecțiuni :

Deficitul de Lys-oxidază a fost pus la baza formei V a sindromului Ehlers-Danlos (Gajdos, 1978a). Modalitatea de transmitere este X-lincată și se manifestă cu hiperelasticitatea pielii, hipermobilitate articulară, fragilitate cutanată variabilă. Defectul face imposibilă cuplarea normală a Lys în colagen sub forma de semiacetal în ε (bloc dezaminare oxidativă în Cε).

Deficitul de Lys-hidroxilază, autosomal recesiv, a fost descris în raport cu forma VI a sindromului Ehlers-Danlos (tipul ocular) (Gajdos, 1978a); boala se manifestă cu cecitate, prin decolarea retinei, scolioză severă, anomalii cutanate minore. Ca și în primul, colagenul este patologic din cauza lipsei Lys-OH. Boala se poate asocia cu *osteogenesis imperfecta* letală și cu alte defecte de colagen (Bateman, 1986).

Hidroxilizinuria a fost raportată, frecvent în asociere cu trisomia 21. Defectul nu este cunoscut.

Tulburări ale metabolismului aminoacizilor aromatici (fenilalanina și tirozina ; Phe, F ; Tyr, Y)

Fenilalanina este un aminoacid esențial. Hidroxilarea sa în C 4′ (în carbonul 4 al ciclului aromatic) este un proces ireversibil ce duce la tirozină. Aceasta din urmă ocupă un loc central în diferitele căi metabolice, produșii ei avînd un rol esențial în controlul altor funcții metabolice (ca de exemplu formarea hormonilor tiroidieni și ai adrenalinei) — vezi vol. I. cap. 13).

Printre căile metabolice ale Phe-Tyr (fig. 32.54) au fost descrise :

— transformarea în acid fumaric și acid acetil acetic, cea mai importantă cale de catabolizare și care generează elemente pentru gluconeogeneză și cetogeneză. Procesul are loc în mai multe etape iar enzimele ce catalizează reacțiile au coenzime diferite ;

— formarea prin intermediul DOPA a DOPA-cromului și apoi melaninei proces specific melanocitelor pe de o parte iar pe alta formarea adrenalinei și noradrenalinei (Tirozinaza este o hidrolază diferită de hidroxilaza ce formează DOPA pentru adrenalină și noradrenalină ; prima pare a conține Cu. Alți autori (Jones, 1984) afirmă că tirozinaza acționează după formarea DOPA) ;

— formarea de hormoni tiroidieni, tiroxina și triiodotironina, proces specific celulelor tiroidiene ;

— transformarea Phe în fenilacetic prin dezaminare ;

— transformarea Tyr în tirmiană, metabolizabilă apoi în ficat pînă la fenol. Tiramina este folosită ca element de diagnostic în feocromocitom ; injectarea ei poate declanșa criza caracteristică punînd astfel diagnosticul de feocromocitom.

Au fost descrise mai multe forme de tulburări ale acestor căi (Garber, 1983, Smith, 1985c, Wyngaarden, 1985b, Morrow, 1983, Auerbach, 1983).

Hiperfenilalaninemiile. Activitatea anormală a fenilalaninhidroxilazei (Phe-4-oxigenaza) determină apariția unui grup de afecțiuni care au ca element de laborator comun acumularea de Phe și de derivați direcți ai acesteia. Forma clasică de boală, fenilcetonuria, este una din cele mai cunoscute enzimopatii (1 :10 nașteri în Europa). La aceasta se adaugă alte forme de boală (tabelul 32. XXX) in care defectul este la același nivel (al enzimei) sau la nivelul coenzimei (lipsa acidului folic)-deficit de dihidropteridinreductaza.

Manifestările clinice, mai ales retard mental, sînt dependente de nivelul de fenilalanină, și se înrăutățesc la nivele $> 1{,}17$ mmol/l (20 mg/dl), În urină eliminările crescute de acid fenilpiruvic pot fi puse în evidență prin colorare verde-albastru (patognomonică) în prezența unei soluții de $FeCl_3$ 5%. Transmiterea este autosomal- recesivă. Acumularea de Phe are trei efecte interesante :

— inhibă tirozinaza (Tyr-hidroxilaza), blocînd sinteza melaninei, explicînd astfel hipopigmentarea ;

— inhibă absorbția triptofanului în jejun și degradarea acestuia în colon, producînd creșterea derivaților de tritofan (indolacetic, indol-lactic, indican) în sînge și mai ales urină.

— alterarea poliribozomilor cerebrali, scăderea cerebrozidelor și scăderea DNA cerebral.

Tratamentul trebuie început cît mai precoce (primul an) și condus cel puțin 8 ani (Holtzman, 1986). Dieta cere un maximum de 250—500 mg/zi Phe.

În cadrul hiperfenilalaninemiilor pot fi descrise două forme particulare :

Acidemia metilmandelică a fost descrisă în unele forme de ataxie, convulsii și retard, (Morrow, 1983). Acidul metilmandelic apare prin

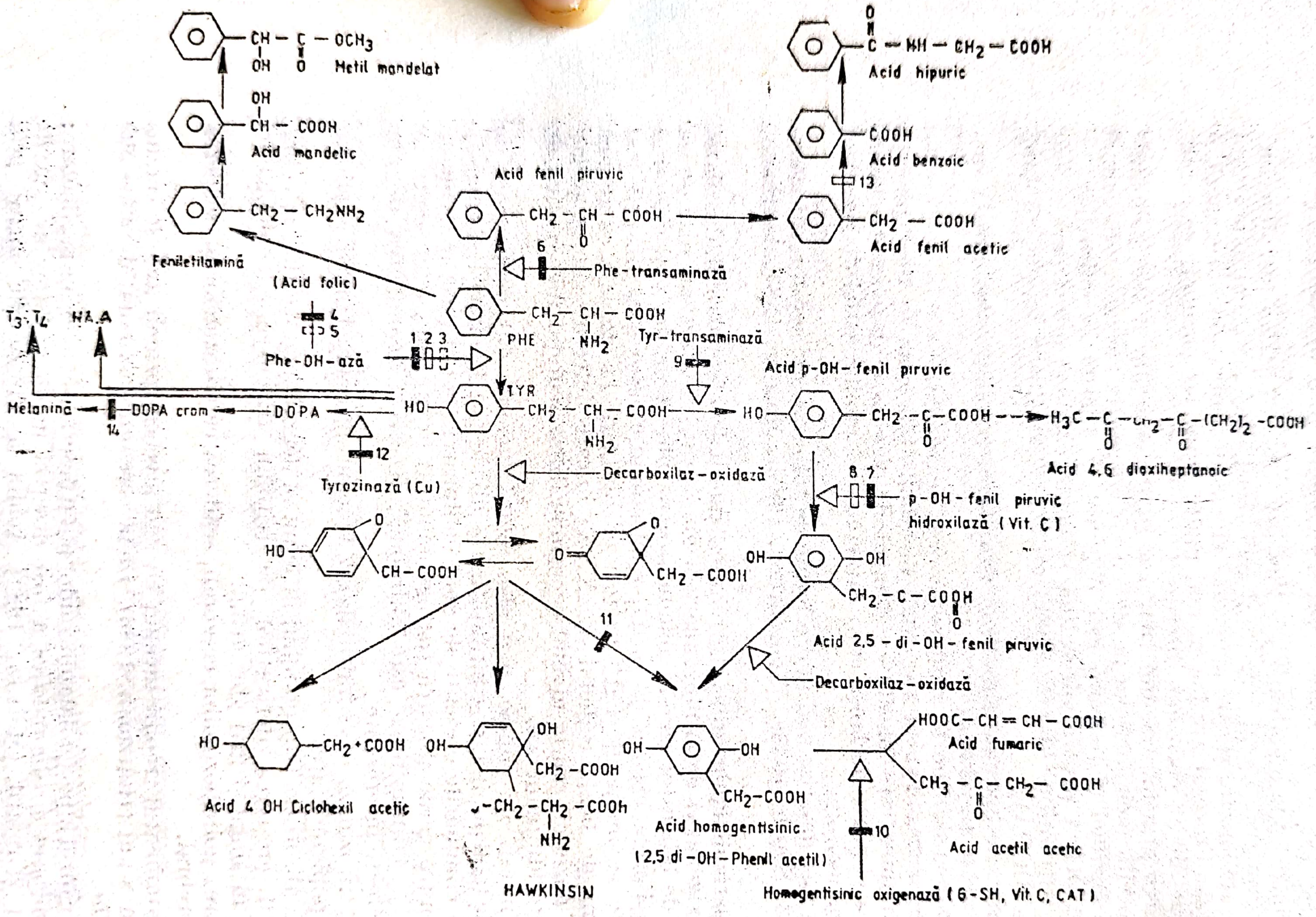

Metil mandelat
Acid mandelic
Fenietilamină
Acid hipuric
Acid benzoic
13
Acid fenil piruvic
Acid fenil acetic
6
Phe-transaminază
(Acid folic)
4
5
1 2 3
Phe-OH-ază
PHE
TYR
Tyr-transaminază
9
T_3 T_4
H.A.A
Melanină
14
DOPA crom
DOPA
12
Tyrozinază (Cu)
Decarboxilaz-oxidază
Acid p-OH-fenil piruvic
Acid 4,6 dioxiheptanoic
8 7
p-OH-fenil piruvic hidroxilază (Vit. C)
Acid 2,5-di-OH-fenil piruvic
11
Decarboxilaz-oxidază
Acid 4 OH Ciclohexil acetic
HAWKINSIN
Acid homogentisinic
(2,5 di-OH-Phenil acetil)
Acid fumaric
Acid acetil acetic
10
Homogentisinic oxigenază (6-SH, Vit. C, CAT)

Fig. 32.54. Metabolismul fenilalaninei (PHE) și tirozinei (TYR) și tulburările lui. 1 = fenilcetonuria clasică; 2 = hiperfenilalaninemia persistentă benignă; 3 = hiperfenilalaninemia tranzitorie; 4 = deficitul de dihidropteridin reductază; 5 = funcționalitate anormală a dihidropteridin reductazei; 6 = deficitul de fenilalanintransaminaza; 7 = hipertirozinemia ereditară; 8 = hipertirozinemia tranzitorie; 9 = deficit de tirozinaminotransferaza; 10 = alcaptonuria; 11 = hawkinsinoza; 2 = deficitul de tirozinaza; 13 = aciduria parahidrofenilacetică; 14 = albinismul (forme nelegate aparent de deficitul de tirozinază).

Tabelul 32.XXX

Hiperfenilalaninemii (sursa : Thoene, 1983, Smith, 1985, Morrow, 1983)

Forme clinice	Aspect clinic *	Defect presupus **	Fenilalaninemie***
Fenilketonurie „clasică”	Retard mental (oligofrenă) QI <50, hipopigmentare Hiperreflexie, infecții, eczeme	Lipsă Phe-OH-aza	$>1{,}17$ mmol/l $= >2$ >20 mg/dl sub regim adecvat
Hiperfenilalaninemie persistentă „benignă”	Normal	Scădere Phe—OH—aza	precoce : la fel ca nr. 1 tardiv : 4—20 mg/dl sub regim
Hiperfenilalaninemie ușoară „tranzitorie”	Normal	Maturare intîrziată a Phe—OH—aza	precoce : id., tardiv : evoluție spre normal
Deficit dihidropteridin reductaza	Initial : normal 1 an de viață : epilepsie, dezv. anormală	deficit dihidropteridin reductaza	variabil, poate fi ca nr. 1.
Funcționalitate anormală a dihidropteridin reductazei	Mioclonus, mișcări necontrolate, tetraplegie, piele unsuroasă, hipertermie recurentă	Necunoscut ; probabil cel din titlu	poatefi $>1{,}17$mmol/l (20 mg/dl)
Deficit transaminaza	Normal	Deficit Phe-transaminaza	variabil în funcție de aport

* În urină : acid fenilpiruvic, fenilacetic, fenilacetilglutamină, Phe, acid p-OH-fenilacetic, p-OH-fenilacetic, compuși indol (derivați de triptofan). QI = coeficient de inteligență.

** Substituția unui singur aminoacid (din 451) poate modifica funcția enzimei, ca de exemplu înlocuirea Trp din poziția 408 cu Arg (leziune a genei în exonul 12) (DiLella, 1987).

*** Normal $<8{,}58$ μmol/l $= <1$ mg/dl.

oxidarea feniletilaminei, produs de catabolizare a Phe. Simptomele apar după dietă bogată în proteine. Cauza nu se cunoaște.

Aciduria parahidroxifenilacetică ce apare probabil ca urmare a scăderii conversiei acidului fenilacetic la benzoic și apoi hipuric. Boala se manifestă prin retard mental tardiv (>15 ani) (Morrow, 1983), prin cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie și anemie.

Hipertirozinemia. Este un termen generic care grupează mai multe forme de boală (tabelul 32.XXXI) care se manifestă cu creșterea nivelului Tyr în sînge (peste normalul 72 μmol/l= 1,3 mg/dl) și cu eliminări urinare mari, evidențiabile prin testul cu nitrosonaftol. Este esențială diferențierea între afecțiunile ereditare (hipertirozinemia ereditară deficitul de tirozinamino-transferaza) și cele neereditare, care sînt mai benigne, și în care tratamentul poate fi mai rapid și eficient instituit. De exemplu în formele de boală cu întîrzierea maturării enzimei, ar putea exista un deficit de cofactor, ca în tirozinemia tranzitorie, unde efect terapeutic benefic are administrarea de Vit. C.

Unele forme asociază hiperMet (vezi pag. 168). Boala se complică frecvent (>40 % cazuri) cu hepatoame. În patogenia afecțiunii a fost implicată succinilacetona (acid 4,6 dioxiheptanoic) care are capacitatea de a se lega nonenzimatic de GSH (tulburare de RLDO!), Lys, proteine

Tabelul 32.XXXI

Hipertirozinemii

Formă de boală	Manifestări clinice	Defect	Laborator Tyr singe/urină
Hipertirozinemie ereditară	AR, manifestată în zone Franco-Canadiene, disfuncție hepatică progresivă spre ciroză nodulară, nefropatie tubulară, nefropatie tubulară, s. Fanconi, hipofosfatemie, rahitism, anemie, sd. Bloom. PAI-like	p-OH-fenil-piruvic acid oxidaza ? (fumaril-aceto-acetaza)	ac. p-OH-fenil acetic, p-OH-fenil piruvic, asociază hiperMet. — apare succinil acetona.
Tirozinemie tranzitorie	frecventă, 30 % din nou născuții prematuri	maturare întîrziată a p-OH-Fenil-piruvic acid oxidază	>36 mg/dl Tyr, Tyrozilurie
Deficit de tirozinamino transferaza (b. Richner-Hanhart)	retard mental, keratoză palmoplantară, microcefalie, convulsii, opacitate corneană	tirozinamino transaminaza (in mitocondriile hepatice) acitoral	30—50 mg/dl, Tyrozilurie
Tirozinoza	1 singur caz descris în 1932 cu miastenie gravis	?	predominant p-OH-fenilacetic (nu și ceilalți)
Boală hepatică generalizată	manifestările bolii de bază: hepatită virală, ciroză, hepatită neonatală cu celule gigante, infecție cu citomegalovirus	?	hipertirozinemie, tirozilurie
Deficit de 1,6 difosfataza Galactosemia Fibroză chistică Hipotiroidism	asociate cu modificări ale metabolismului tirozinei		

PAI = porfirie acută intermitentă, ? = necunoscut AR = autosomal recesiv (albumine) (Manabe, 1985). Faptul explică scăderea capacității antioxidative hepatice și eritrocitare, precum și leziunile renale și hepatice. Succinil acetona blochează și ALA-dehidraza (vezi pag. 187). Prin aceasta produce un sindrom porfirin-like, explicat prin leziunile nervoase (Yeung Laiwah, 1987).

Alcaptonuria (Wyngaarden, 1985 d). Termenul a fost sugerat de caracteristica urinii care se înnegrește spontan după emisie. În timp, o colorație similară apare la nivelul ligamentelor și cartilajelor (ocronoză), precum și a sclerelor. Tendința la cifoză și artrite (spondilite, coxal, genunchi, umeri) este frecventă. Patogenia bolii este datorată acumulării și legării de colagen a acidului homogentisinic; acesta se oxidează generînd produși brun-negri. Defectul de bază este absența homogentisinic-acid-oxidazei. Boala este transmisă autosomal recesiv și se manifestă în decada a patra de viață. Dozarea acidului homogentisinic urinar (peste 3—7 g/zi) este elementul de diagnostic esențial. În toate regiunile unde există, cartilajele sînt afectate, incluzînd și urechea.

Hawkinsinoza. Este o afecțiune recent descrisă. Ea se manifestă cînd trecerea Tyr spre acid homogentisinic este blocată după nivelul compușilor epoxi (fig. 32.54), ducînd la acumularea de hawkinsină. Deficitul de 4-OH-Phenyl-piruvat-dioxigenaza duce la nanism, acidoză, fără boală hepatică.

Albinismul. Incapacitatea melanocitelor de a face trecerea Tyr spre melanină, datorată acțiunii deficitare a tirozinazei * duce la hipopigmentarea pielii, părului, fundului de ochi. Transmiterea bolii este predominat autosomal recesivă; unele forme (oculare) sînt X-lincate. Există afectări generale, forme izolate oculare, precum și sindroame complexe în care albinismul este numai o simplă afectare. Din punct de vedere fiziopatologic albinismul poate fi împărțit în tirozinazo-negativ și tirozinazo-pozitiv (Mosher, 1987), în funcție de capacitatea melanocitului de a sintetiza tirozinază:

— *forma tirozinazo-negativă* se caracterizează prin absența totală a tirozinazei; forma clinică este oculo-cutanată clasică. Afectarea poate fi dobîndită în vitiligo (lipsa certă a tirozinazei);

— *forma tirozinazo-pozitivă* se caracterizează prin prezența tirozinazei dar lipsa funcției acestei enzime. Motivul nu este lămurit, fiind presupuse incapacitatea melanocitului de a fi excitat prin mesagerul secund (cAMP, care fosforilează sisteme de care depinde buna desfășurare a funcției tirozinazei), lipsa permeazelor pentru Tyr (posibil ca în hipertirozinemii), existența unui inhibitor potențial dar neidentificat. Forma clinică este mai puţin severă: cînd este benignă a fost numită albinoidism (Mosher, 1987).

---

* Se afirmă că trecerea de la Tyr spre DOPA este stimulată la nivelul melanocitelor de tirozinază iar la nivelul suprarenalei și celulelor formatoare de catecolamine de către tirozinhidroxilaza (vezi vol. I, cap. 13). Acest fapt a creat unele controverse, afirmîndu-se că tirozinaza ar acționa numai după formarea DOPA (Jones, 1984), explicînd astfel de ce nu există afectare în sinteza adrenalinei și noradrenalinei în albinism. Pentru a explica și mai adecvat această situație s-a afirmat (vezi în Quevedo, 1987) că tirozinaza acționează numai după DOPA quinone. Se pare că tirozinaza acționează în același mod ca și primele enzime din sinteza catecolaminelor, (fiind de presupus că coenzima este identică), diferența fiind de compoziție protidică a enzimelor: tirozinaza este o enzimă ce există sub trei forme de 66, 56,7 și 30 KD. Numai aceste forme sînt specific inhibate de către inhibitorii „fiziologici" ai melanogenezei; printre aceștia este citat GSH, care inhibă tirozinaza. GSH este inhibat prin radiații ultraviolete, explicînd astfel de ce sub „soare" pielea se înnegrește.

La aceste două forme tipice, şi cu afectare strictă melanocitară s-au adăugat sindrome cu albinism cu patogenie şi afectări complexe (Morrow, 1983) a căror explicăţie nu este clară (cel puţin nu pot fi grupate în tirozinazo-pozitive/negative, deşi, în cele mai frecvente se pare că concentraţia tirozinazei este normală):

— *sindromul oculo-cutanat albinian asociat cu surditate*;

— *sindromul Chediak-Higashi*: albinism oculocutan, neutropenie, susceptibilitate crescută la infecţii cu piogeni, tulburări neurologice, hepatosplenomegalie;

— *sindromul Hermansky-Pudlak*: albinism oculocutan, diateză hemoragică, activitate glutation-peroxidazică scăzută, fibroză interstitial pulmonară, consecutivă depunerii unui material keloid-like;

—*forma de „mutant galben" de albinism oculocutan*, în care la tenta galbenă a părului, şi pielii se adaugă nistagmus şi fotofobie;

— *sindromul Cross-McKusieda-Breen* sau oculo-cerebral asociază microoftalmie, nistagmus, retard mental, fibromatoză gingivală.

Modificări ale metabolismului Tyr au fost descrise în relaţie cu *boala Parkinson*, în care s-a observat creşterea sintezei de *p*-tiramină, prin Tyr-decarboxilază. Aceasta, la nivelul creierului, blochează trecerea normală Tyr → DOPA (Morrow, 1983).

Tulburări ale metabolismului acidului glutamic (*Glu, E*)

Acidul glutamic, neesenţial şi glucoformator este un element de legătură important între metabolismul proteic, lipidic şi glucidic. Biosinteza lui poate pleca de la cetoglutarat, histidină, prolină. În organism el este folosit în numeroase căi metabolice: formare GABA, glutation, glutamină (ca transport netoxic al amoniacului) purine, lizină, acid folic, în procesele generale de decarboxilare, transaminare şi dezaminare.

Tulburările glutamatului pot fi împărţite în trei categorii:

— afectarea căii degradative (aparent) principale (fig. 32.55)

— afectarea căii formării glutanionului (fig. 32.56) şi

— alte afecţiuni, ce nu au putut fi pe deplin elucidate.

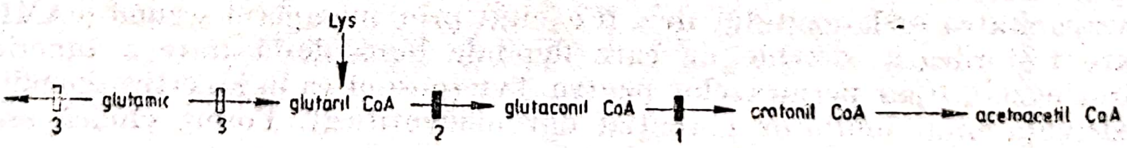


Fig. 32.55. Modificări ale metabolismului acidului glutamic.
1. deficitul de glutaril decarboxilază = aciduria α-ceto-glutarică tip I.
2. deficitul de glutaril CoA dehidrogenaza = aciduria α-cetoglutarică tip II.
3. aciduria glutamică (mecanism încă incert).

Aciduria glutamică se manifestă prin tulburări mentale, atrofie cerebel, degenerescenţă cenuşie, convulsii şi moarte prematură (< 18 luni). Nu se cunosc cauze şi nici tratamente pentru această situaţie.

Aciduria α-ceto-glutarică tip I a fost descrisă în asociere cu retard mental, spasticitate şi convulsii. Cel mai probabil deficit este cel de decarboxilare a acidului glutaric, spre crotonyl CoA dar nu este exclusă şi participarea dehidrogenazelor la acest deficit. Calea comună de degradare cu a Lys (p. 152) face ca dieta bogată în Lys să perturbe și mai mult această afecțiune. Convulsiile precoce sînt corectabile prin vit B6 și nu prin anticonvulsivante, presupunîndu-se forme de boală cu defect de coenzimă.

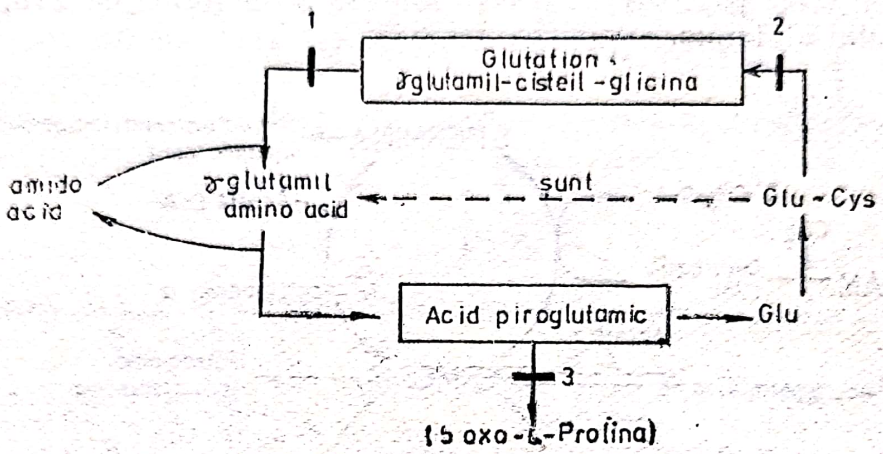


Fig. 32.56. Modificări în cadrul metabolismului glutationului (Acidemia piroglutamică).
1 = glutationemia, 2 = deficit de glutation sintetaza, 3 = deficit de 5 oxo pirolinază.

Aciduria α-ceto-glutarică tip II se însoțește de creșteri ale acidului glutaric, lactic, adipic, β-OH-butiric, propionic, hexanoic (și alții) ce duc la acidoză cu hipoglicemie neonatală, rapid letală. Defectul pare a fi numai la nivelul dehidrogenazelor, sau (poate) al trecerii electronilor pe flavinenzime.

Acidemia piroglutamică este un complex de situații metabolice care se prezintă sub mai multe forme fiziopatologice (deficite la diferite nivele) toate avînd ca element comun prezența crescută în urină a acidului piroglutamic :

Deficitul de glutation sintetază, face ca complexul dipeptidic Glu-Cys nu mai poată fi combinat cu Gly (formînd astfel glutationul G—SH) și să fie scurtcircuitat ciclul normal spre γ-glutamil aminoacid. Scurtcircuitarea acestui ciclu duce la creșterea acidului piroglutamic (produs de catabolism). În plus clinica sindromului prezintă : acidoză metabolică, hemoliză, determinări neurologice, neutropenie, cu scăderea rezistenței la infecții.

Deficitul de glutation sintetază a fost descris și separat, *izolat la nivel eritrocitar,* fără creșteri de acid piroglutamic (Morrow, 1983).

Deficitul de 5 oxo pirolinază duce la acumularea acidului piroglutamic, prin scăderea catabolizării acestuia ; urmarea clinică : diaree, vomă, dureri abdominale din copilărie (Morrow, 1983).

Glutationemia apare prin deficit de glutationază (scăderea activității gama glutamil transferază) la adulți cu deficit neuropsihic minor și cu acumulări și creșteri de G—SH în urină și sînge.

Sindromul de restaurant chinezesc este din ce în ce mai frecvent descris, ca tulburare minoră (necunoscută) a metabolismului Glu. El apare prin folosirea în sosurile chinezești a derivaților de monoglutamat (Morrow, 1983).

Tulburări ale metabolismului ornitinei (Orn, O)

Ornitina este un aminoacid ce apare într-o cale metabolică intermediară a organismului, în ciclul ureei în mod special. Ea se poate forma şi din Pro şi acid glutamic. Principalele utilizări ale Orn sînt cele din ciclul ureei (vezi pag. 144); dar este folosită şi în formarea Pro, OH-Pro şi a acidului glutamic.

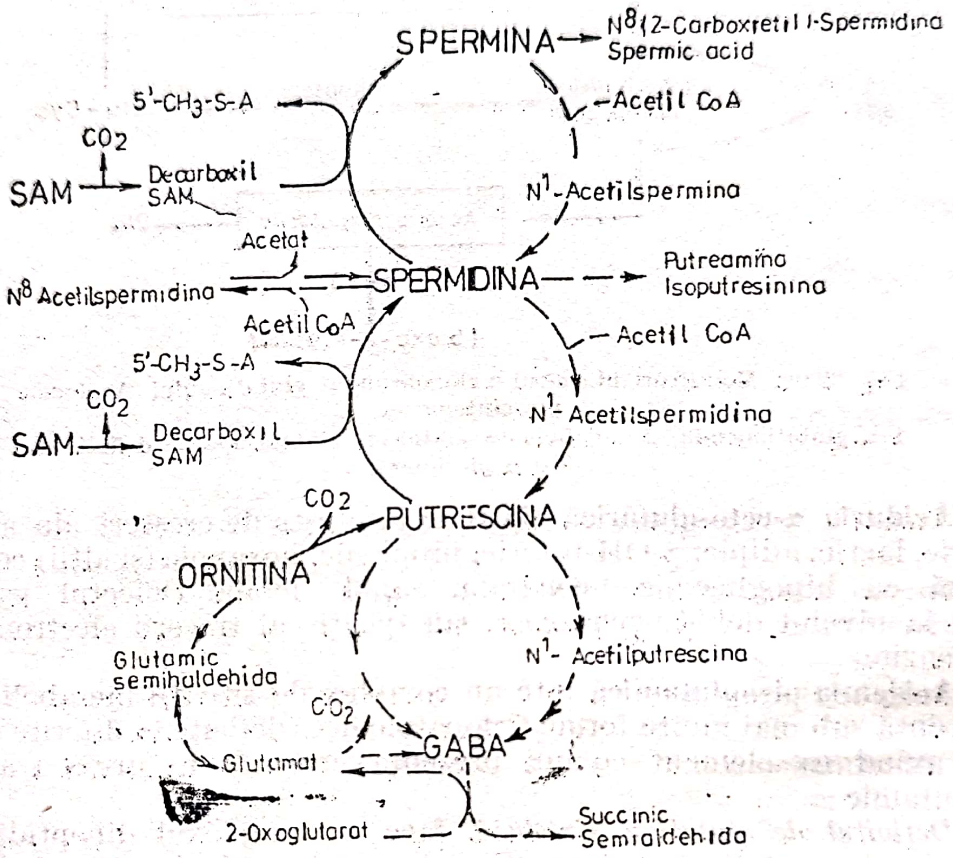

SPERMINA
N8(2-Carboxretil)-Spermidina
Spermic acid
5'-CH3-S-A
CO2
SAM
Decarboxil SAM
Acetil CoA
N1-Acetilspermina
Acetat
N8 Acetilspermidina
SPERMIDINA
Putreamina
Isoputresinina
Acetil CoA
Acetil CoA
5'-CH3-S-A
CO2
SAM
Decarboxil SAM
N1-Acetilspermidina
CO2
PUTRESCINA
ORNITINA
Glutamic semihaldehida
N1-Acetilputrescina
CO2
GABA
Glutamat
2-Oxoglutarat
Succinic Semialdehida

Fig. 32.57. Formarea poliaminelor plecînd de la ornitină: putrescina, spermidina şi spermina. SAM = S(Sulf) adenozin metionină, grup funcţional care cedează metili.

Prin decarboxilare oxidativă Orn generează putrescină (fig. 32.57) şi apoi spermină şi spermidină (poliamine), elemente esenţiale în cadrul proliferărilor tisulare, fiind implicată astfel în neoplazii (fig. 32.58). Putrescina şi spermidina au capacitatea de a inhiba, la nivel translaţional, ornitrindecarboxilaza (acţionează anterior nivelului mRNA). Produsul mai final (spermidina) are capacităţi inhibante mai mari (*vs* putrescina) (peste 50%) (fig. 32.58).

În afara tulburărilor din ciclul ureei pentru Orn s-a mai descris:

Atrofia retiniană („învîrtită" = *gyrate*) apărută prin deficitul de Orn-delta-aminotransferaza. Hiperornitinemia I se însoţeşte de tulburări vizuale tipice: orbire nocturnă, pierderea vederii periferice, orbire în decada a 5-a, apărute prin atrofie retiniană şi coroidiană.

Hiperornitinemia tip II, prin deficit de L-Orn-α-cetoglutarat transferaza (fig. 32.60), se întîlnește în icterul neonatal prelungit, cu nanism în primul an și cu retard mental. Transferul Orn în γ semialdehidă glutamică este blocat.

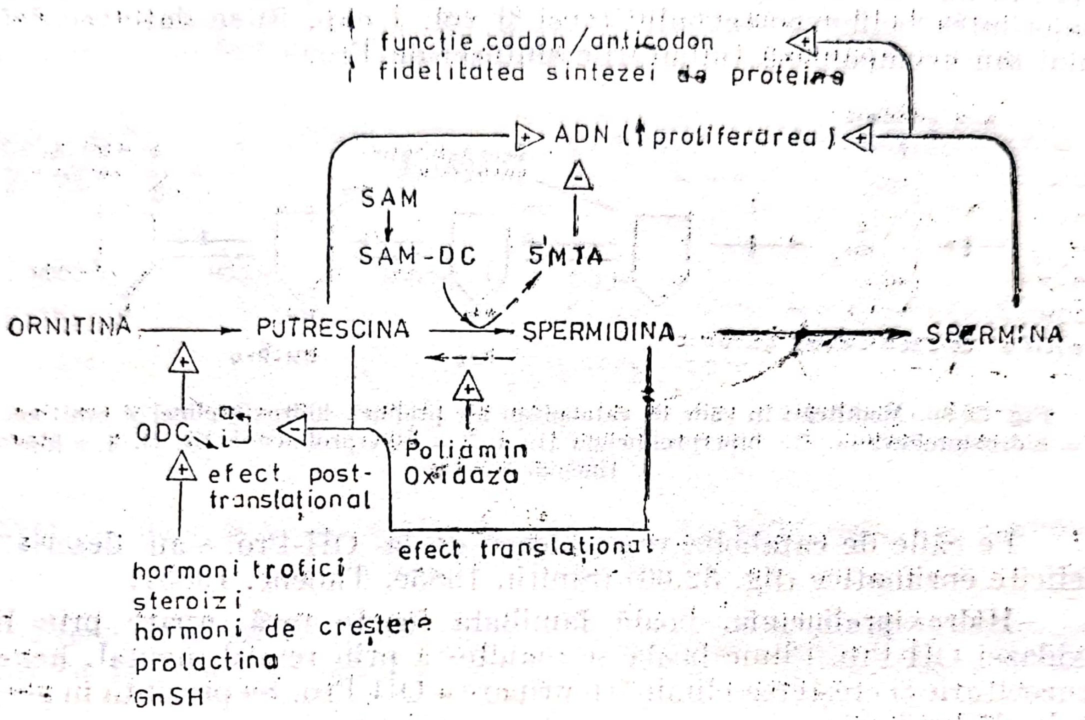

funcție codon/anticodon
fidelitatea sintezei de proteine
+
ADN (↑ proliferarea)
+
+
-
SAM
SAM-DC
5'MTA
ORNITINA
PUTRESCINA
SPERMIDINA
SPERMINA
+
+
ODC
α
+
Poliamin Oxidaza
+
efect post-translațional
efect translațional
hormoni trofici
steroizi
hormoni de creștere
prolactina
GnSH

Fig. 32.58. Efecte ale poliaminelor asupra proliferărilor. Feed back al putrescinei și al spermidinei la nivelul ornitin decarboxilazei.

Fiziopatologia metabolismului argininei (Arg, R)

Arginina este un aminoacid parțial esențial; sinteza sa în organism nu este dependentă decît de ciclul ureii. Pe lîngă aceasta Arg participă la multe procese, din care cel mai important este biosinteza creatinei (prin transaminare Arg cedează grupul guanidic-Gly) (fig. 32.59).

Deficitul de Arg-Gly-transamidază a fost descris în cadrul distrofiei musculare miotonice la doi pacienți ce prezentau scăderea activității enzimei la nivelul țesutului renal.

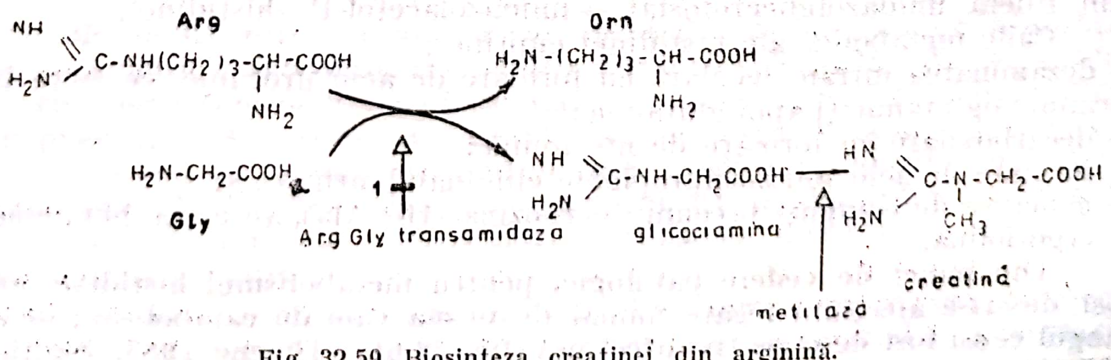

Arg
NH
H2N
C-NH(CH2)3-CH-COOH
NH2
Orn
H2N-(CH2)3-CH-COOH
NH2
H2N-CH2-COOH
Gly
1
Arg Gly transamidaza
NH
H2N
C-NH-CH2COOH
glicociamina
HN
H2N
C-N-CH2-COOH
CH3
creatină
metilază

Fig. 32.59. Biosinteza creatinei din arginină.
1 = deficitul de Arg-Gly transamidaza.

Tulburări ale metabolismului prolinei (Pro, P) și hidroxiprolinei (OH-Pro, OH-P)

Aminoacizi neesențiali (pot fi formați de la acid Glu și Orn), Pro și OH-Pro au un rol major în elaborarea structurii proteice a colagenului. Majoritatea bolilor colagenului (vezi și vol. I cap. 8) se datoresc deficitului sau acompaniază tulburările sintezei de Pro.

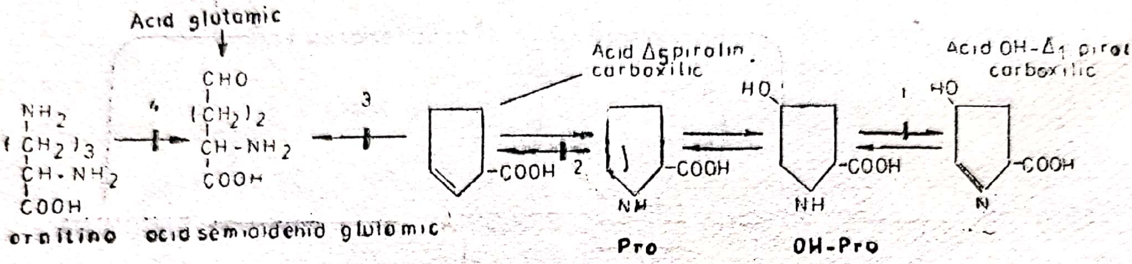


Fig. 32.60. Modificări în căile de catabolism ale prolinei, hidroxiprolinei și ornitinei. 1 = hidroxiprolinemia, 2= hiperprolinemia tip I, 3 = hiperprolinemia tip II, 4 = hiperornitinemia tip II.

Pe căile de catabolizare ce pleacă de la OH-Pro s-au descris trei deficite enzimatice (fig. 32.60) (Smith, 1985e, Thoene, 1983):

Hidroxiprolinemia, boală familială foarte rară, apare prin lipsa oxidazei OH-Pro. Clinic boala se manifestă prin retard mental, hematoleucociturie și creșterea eliminării urinare a OH-Pro. Se prezintă în general ca boală benignă.

Hiperprolinemia I este generată de deficitul de Pro-oxidază. Boala prezintă nefrită, retard mental și surditate; este rară, benignă, transmisă autosomal recesiv.

Hiperprolinemia II este rezultatul lipsei de acid pirolin 5 carboxilic dehidrogenaza, afecțiune ce se transmite autosomal recesiv și care se manifestă prin convulsii, retard mental, alterări renale în general benigne.

În toate formele de boală legate de metabolismul Pro tratamentul este dietetic, restrictiv pentru Pro.

Tulburări ale metabolismului histidinei (His, H)

Histidina este un aminoacid neesențial; ea este formată în organism prin filiera imidazolglicerofosfat → imidazolacetol-P → histidinol.

Căile metabolice ale histidinei cuprind:
- dezaminarea intramoleculară cu formare de acid urocanic, ce trece în formiminoglutamic și apoi glutamic;
- decarboxilare cu formare de histamină;
- formare de acid imidazolpropionic eliminabil urinar; și
- generare de compuși precum: carnozina (His-Ala), anserina, hercinina și ergotiolina.

Din punct de vedere patologic, pentru metabolismul histidinei au fost descrise afecțiuni legate numai de prima cale de catabolism: de-a lungul ei au fost descrise trei afecțiuni (fig. 32.61) (Thoene 1983, Smith, 985 d):

Histidinemia. Lipsa enzimei histidinaza (histidin-amonio-liază sau histidin alfa-deaminază) blochează conversia His la acid urocanic, cu acumularea de His și eliminarea masivă urinară a His și produșilor derivați (acid imidazol piruvic). Clinic se manifestă cu retard mental (50% cazuri), tulburări neuropsihice, deficit de vorbire și auz, afectare modestă hepatică și cutanată. Transmisia se face autosomal recesiv. Formele izolate hepatice au fost descrise ca „variante".

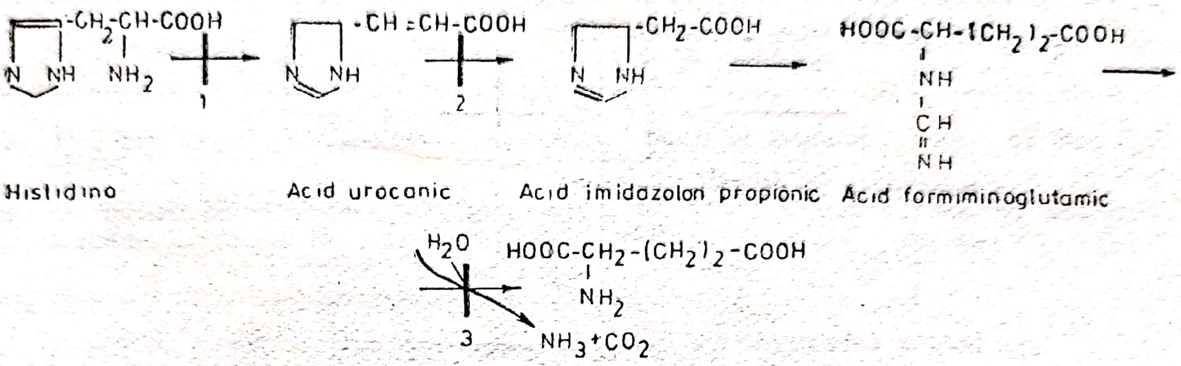


Fig. 32.61. Modificări la nivelul catabolizării histidinei. 1 = histidinemia, 2 = urocanaza, 3 = sindromul Arakawa.

Urocanic aciduria. Lipsa de urocanază generează același tip de manifestări ca mai sus. În urină se acumulează mari cantități de acid urocanic.

Formiminoglutamic aciduria. Sindromul Arakawa. Blocarea trecerii acidului formiminoglutamic spre glutamic datorită lipsei (autosomal recesive) a glutamic formiminotransferaza duce la manifestări neuropsihice în special. Este urmat de creșteri importante ale acidului folic în sînge și urinare a acidului formiminoglutamic. Incapacitatea de a folosi acidul folic este răspunzătoare de patogenia bolii (scade purino-geneza).

Deficitul de carnozinază (care scindează His de Ala) cu carnozinurie și tulburări neurologice a fost descris la șapte pacienți (Morrow, 1983). Urmarea biologică a lipsei carnozinazei este acumularea produsului.

Tulburări ale aminoacizilor cu sulf
(*cisteina, Cys, C ; Metionina, Met, M*)

Metionina este un aminoacid esențial, capacitatea de absorbție intestinală fiind determinantă pentru cantitatea de NaMet din organism. Cisteina este considerat semi-esențial ; el devine esențial în lipsa Met. Fragmentul $-S-CH_2-CH_2-C-COOH$ nu poate fi sintetizat de om. Metionina este un important agent în transmetilări, în cadrul complexului S-adenozin-Met. Ea participă la formarea nicotinamidei, colinei, creatinei, betainei, noradrenalinei, adrenalinei, carnozinei, anserinei și sarcozinei, pe lîngă multe altele.

Cisteina este un agent redox tipic. Prin eliminarea H se poate lega de o altă moleculă Cys, formînd cistina. În acest mod se generează suturile proteinelor în structura lor secundară.

Calea metabolică de la Met la Cys are mai multe etape (fig. 32.62):

— demetilarea Met cu formarea homocisteinei; această reacție este reversibilă, prin donarea către homocisteină a unui radical metil;

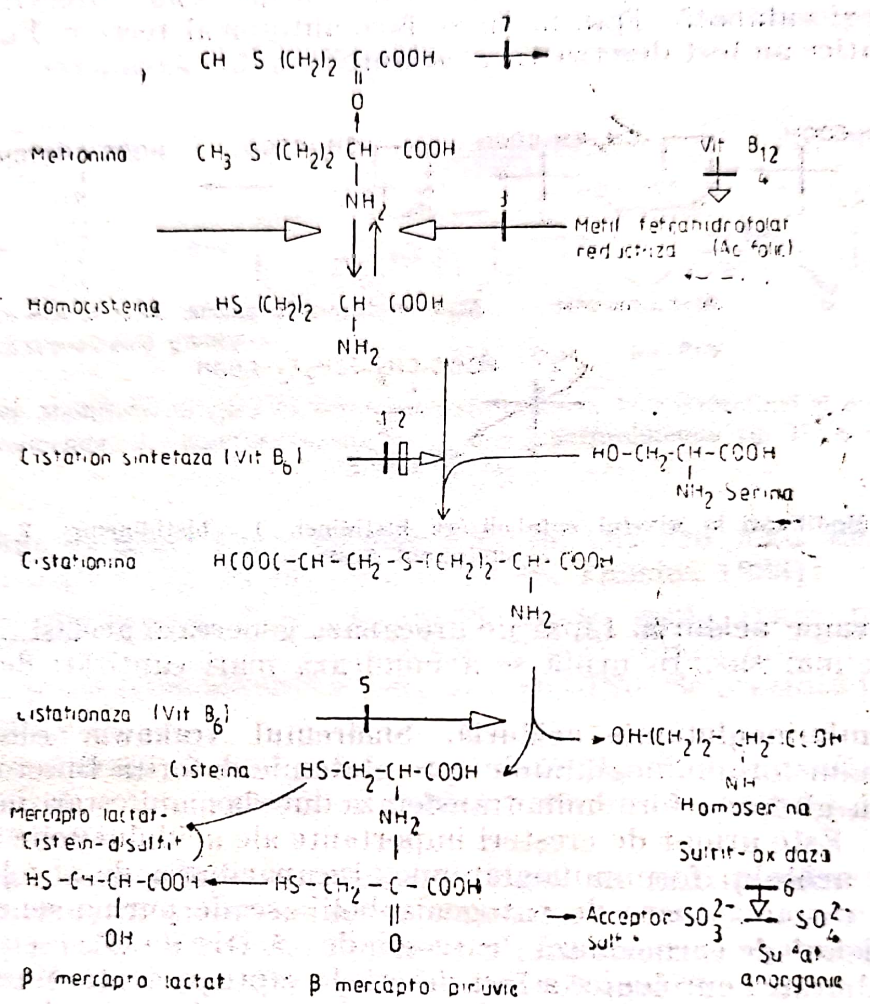

7
CH S (CH2)2 C COOH
O
Metionina
CH3 S (CH2)2 CH COOH
NH2
Vit B12
4
3
Metil tetrahidrofolat reductaza (Ac folic)
Homocisteina
HS (CH2)2 CH COOH
NH2
1 2
Cistation sintetaza (Vit B6)
HO-CH2-CH-COOH
NH2 Serina
Cistationina
HCOOC-CH-CH2-S-(CH2)2-CH-COOH
NH2
5
Cistationaza (Vit B6)
OH-(CH2)2-CH2-COOH
NH
Homoserina
Cisteina
HS-CH2-CH-COOH
NH2
Mercapto lactat-Cistein-disulfit
HS-CH-CH-COOH
OH
HS-CH2-C-COOH
O
Sulfit-oxidaza
6
Acceptor sulf
SO3 2-
SO4 2-
Sulfat anorganic
β mercapto lactat
β mercapto piruvic

Fig. 32.62. Tulburări ale metabolismului acizilor aminați și sulfatați. 1, 2, 3, 4 = vezi tabelul 32.XXXII, 5=cistationuria, 6=deficitul de sulfitoxidaza, 7=hipermetioninemia.

— condensarea homocisteinei cu serina și formarea cistationinei, sub cataliza cistationin-sintetazei (coenzimă, vitamina B6, piridoxal fosfatul);

— scindarea cistationinei în cisteină și homoserină, prin cataliza cistationazei, cu același piridoxal fosfat drept cofactor.

Cys se poate oxida în acid cistein-sulfuric, ducînd la formarea taurinei, se poate transamina, generînd acid piruvic, decarboxila, pentru formarea panteteinei (compus esențial în componența acidului pantotenic).

Blocarea unora din aceste căi a fost implicată în cîteva forme de tulburări metabolice:

Homocistinuria/Homocistinemia. Descrisă inițial numai ca defect al cistation betasintetazei, în această formă de boală s-au izolat în ultimii ani încă două forme (Thoene, 1983, Mudd, 1981), care reprezintă tulburări ale reacţiei homocisteină → Cys (tabelul 32.XXXII). Toate formele prezintă manifestări comune: acumulare de homocistină în sînge şi urină. Patogenia bolii este explicată prin această acumulare dar şi prin lipsa de cisteină, fapt ce duce la leziuni ale colagenului.

Tabelul 32.XXXII

Forme clinico-biologice în homocistinurii

Formă	Deficit	Semn caracteristic predominant	Terapie
1. Homocistinuria clasică	Cistation β-sintetaza	Luxaţie de cristalin	dietă cu Met, Cys
2. Homocistinuria variantă	Scăderea funcţiei cistationsintetazei, prin lipsă de cofactor (piridoxalfosfat)		vit. B6 doze mari (200—500 mg/zi)
3. Deficit de metilfolat reductaza	5,10-CH_3-tetrahidrofolat reductaza	disfuncţie SNC (retard, catatonie)	acid folic 5—10 mg/zi
4. Deficit cobalamină	activare precursori de acid folic prin vit B 12	anemie megaloblastică, pancitopenie, tulburări neurologice	vit. B 12 1—2 mg (1000—2000 µg)/zi

Aceste din urmă leziuni pot conduce la un polimorfism clinic rar întîlnit: osteoporoză juvenilă, cifoscolioză, genu valgum, torace globulos, stern proiectat înainte, luxaţie a cristalinului, tromboze venoase, retard mental inconstant. Diagnosticele diferenţiale cele mai des evocate sînt: sindromul Marfan, defectul septal atrial, sindromul Riley-Day, acromegalia juvenilă, sindromul Klinefelter (Sinclair, 1979). Moartea survine prin hiperagregabilitate trombocotară şi tromboze venoase profunde.

Cistationuria rezultă din deficitul de cistationază (cistationin-gamaliază). Defectul este transmis autosomal recesiv. Nu există un semn clinic predominant. Unii pacienţi prezintă retard, tratabil prin vitamină B 6, frecvenţă crescută de tumori cerebrale şi hepatice.

Cistinoza (boala Lignac-Fanconi) (Thoene, 1983, Schrier, 1985). Sub acest termen sînt grupate acele afecţiuni în care este dovedită depozitarea în cantităţi crescute a cistinei sub formă de cristale intralizozomale. Deşi există manifestări clinice polimorfe, boala pare a prezenta trei forme (transmise autosomal recesiv):

Forma infantilă neuropată este caracterizată prin sindrom Fanconi în primul an de viaţă: poliurie cu aminoacidurie, glucozurie, proteinurie, fosfaturie, acidoză tubulorenală, atrofie a tubilor. La ele se adaugă insuficienţă de creştere, fotofobie, retinopatie, keratopatie, rahitism renal, hipotiroidism. Defectul enzimatic nu a fost încă izolat; se presupune lipsa unei disulfidreductaze lizozomale sau a unei proteine ce transportă Cys sau cistina (în sînge există concentraţii crescute de cistină). Majoritatea enzimelor tiolice sînt inhibate prin acumulare de sulf circulant. Tratamentul cu cisteamină este încurajator, cînd este administrat precoce şi adecvat (50 mg bază/kg/zi) (Makkello, 1993).

Forma juvenilă prezintă debut mai tardiv, iar evoluţia bolii renale poate menţine viaţa pînă în a doua decadă.

Forma benignă (sindromul Cogan) este mono simptomatică. S-au descris pînă în prezent numai forme oculare, întîlnite la adult.

Hipercistinuria este o boală de transport a cistinei, atît renală cît şi intestinală. Este transmisă autosomal recesiv şi se manifestă prin hiperexcreţie de cistină şi, secundar, Lys, Orn şi Arg. Pe baza alterării renale/intestinale s-au descris trei fenotipuri (tabelul 32.XXXIII). Precipitarea cistinei la nivel renal şi vezical, in situ, generează formare de calculi radioopaci.

Tabelul 32.XXXIII

Tipuri fenotipice din hipercistinurie

Fenotip	Homozigot	Heterozigot
I	transport intestinal afectare complexă scăderea absorbţiei Cys-Cys	eliminare renală de aminoacizi normală
II	asociază defect de transport a aminoacizilor dibazici transportul Cys-Cys in vitro este normal absorbţia Cys-Cys in vivo scăzută	Cys şi Lys urinare crescute
III	transportul intestinal in vivo/vitro este normal	Cys, Lys crescute urinar

S-au descris cazuri complexe heterozigote tip I–III, I–II şi II–III.

Simptomatologia cuprinde colică nefretică, infecţii urinare, hipertensiune arterială, insuficienţă renală, apărute progresiv, în funcţie de staza renală. Tratamentul cu chelanţi (penicilamină 1–3 g/zi) este adjuvant; pH alcalin şi un flux urinar crescut sînt necesare pentru a menţine cistina solubilă.

Forma selectivă (numai Cys) se caracterizează clinic prin tetanie hipocalcemică izolată, fără alte simptome. Relaţia Cys-Ca nu a putut fi precizată (Sinclair, 1979).

Deficitul de sulfitoxidază, letal sub 3 ani, cu retard neurologic sever, hiperreflexie, cecitate, ectopie cristaliniană duce la blocarea formării de sulfat anorganic, substanţă implicată în detoxifieri (sulfo-conjugare). Defectul este generalizat la toate ţesuturile. Există forme de asociere defect sulfitoxidază — xantinoxidază (Holmes, 1985; amîndouă enzimele au drept cofactor molibden — Auerbach, 1983).

Hipermetioninemia (Morrow, 1983) este o afecţiune ce nu apare izolat (de aceea a fost rar descrisă la tulburările aminoacizilor sulfataţi) Ea este prezentă în tirozinemia ereditară. Prezenţa în urină a cetoacidului Met (α-ceto-metil-tio-butirat) este un semn precoce de boală, care evoluează cu insuficienţă hepatică. Defectul de decarboxilare al α-ceto-metil-tio-butiratului a fost sugerat. Se pare că patogenia hipertirozinemiei s-ar datora mai degrabă defectului în metabolismul Met.

Hipermercaptolactat-cistein-disulfiduria a fost identificată la 1 arierat mintal (QI < 50) fără alte manifestări metabolice. β-mercaptolactat-cistein-disulfidul pare a fi un compus intermediar natural a cărui proastă resorbţie poate să producă sindromul.

Hipometioninemia prin malabsorbţie a Met se manifestă cu retard mental (prin hipomielinizare) (Sinclair, 1979), păr alb, incapacitate de creştere, diaree (fără creşterea acidului α-ceto butiric?); transmiterea este autosomal recesivă (?) şi afectează selectiv intestinul (Elsas, 1985, Morrow, 1983).

Taurinuria (taurina este un compus al oxidării cisteinei) a fost descrisă în 4 familii cu camptodactilie; se prezintă dominant (Morrow, 1985) fără a se cunoaşte însă cauza.

Tulburări ale metabolismului triptofanului (Trp, W)

Triptofanul este un aminoacid esenţial, agluco- şi aceto-formator. Organismul uman nu are capacitatea de a sintetiza inelul indolic şi a îl cupla de serină. De aceea absorbţia intestinală este esenţială pentru un metabolism celular normal.

Trp posedă numeroase căi metabolice în organism (fig. 32.63):
— formează acidul nicotinic, pe calea: kinurenină, OH-antranilic;
— generează indol şi scatol, serotonină ş.a.

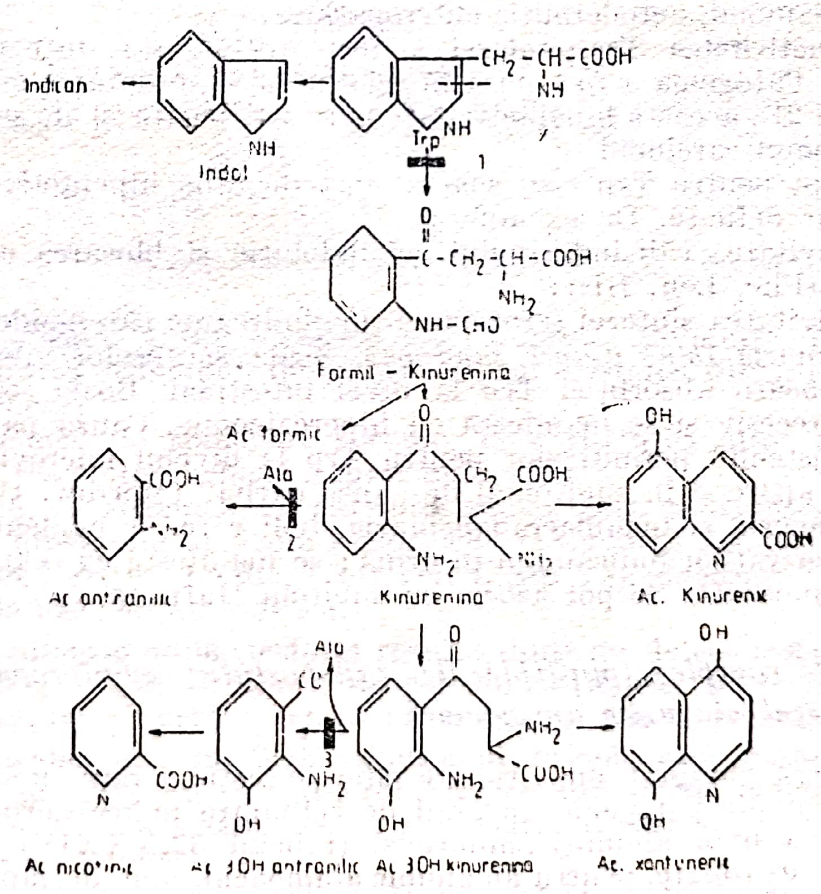

Indican
Indol
Trp
1
Formil - Kinurenina
Ac formic
Ala
2
Ac antranilic
Kinurenina
Ac. Kinurenic
Ala
3
Ac nicotinic
Ac 3OH antranilic
Ac 3OH kinurenina
Ac. xanturenic

Fig. 32.63. Căi metabolice ale triptofanului şi tulburările lor.
1. tripfotanuria, 2. aciduria xanturenică, 3. hiperhidroxikinureninemia.

Modificările de metabolism ale Trp au fost implicate în *schizofrenie* și *carcinoid*, prin probabila tulburare în sinteza serotoninei. Blocajul altor căi metabolice generează și (fig. 32.63):

Triptofanuria, prin blocajul Trp-pirolazei, afecțiune autosomal recesivă, cu retard mental, ataxie, disfuncție neuropsihică și fotosensibilizare a pielii (tip rush), pelagro-like, nanism.

Aciduria xanturenică este însoțită de tulburări mentale (retard) în care acidul xanturenic, kinurenina și OH-kinurenina sînt crescute în urină după încărcare cu Trp. Defectul este de activitate kinureninazică și poate fi depășit prin administrare de vit. B 6 (coenzimă), sugerînd un deficit al legării coenzimei de apoenzimă (alte căi metabolice ce folosesc această coenzimă au fost găsite normale).

Este interesant de consemnat faptul că în diabetul zaharat există permanent eliminare crescută de acid xanturenic (legat constant de Zn) a cărei explicație nu a fost găsită (Ikeda, 1987).

Hiperhidroxikinureninemia generată de lipsa trecerii de la 3-OH-kinurenină la acid 3-OH-antranilic, a fost descrisă într-un caz. Fetița descrisă prezenta retard somato-psihic, stomatită și dermită. În singe există hemoliză și acumulare de derivați de kinurenină. Deficitul pare a fi dependent de apoenzima kinureninazei.

Acumularea de produși de catabolism ai Trp s-au observat în multe alte tulburări de exemplu: fenilcetonurie, mongolism, anemie Blackfan-Diamond, acrodermitis enteropathica.

Hiperactivitatea Trp-pirolazei a fost evidențiată într-un caz de mongolism. Patogenia a fost pusă în relație cu supradozajul cromozomal al trosomiei 21; această hiperactivitate pare a fi legată și de schizofrenie și de sindromul carcinoid.

De fapt pentru Trp s-au sugerat mai degrabă hiperactivități enzimatice decît deficite. De exemplu:

— hiperactivitatea căii indicanului, cu indolurie și blocarea căilor altor aminoacizi (Phe, Leu, His);
— hiperactivitatea sintezei serotoninei (în sindroame carcinoide).

Indicanuria (*blue diaper syndrome*, boala scutecelor albastre) este urmarea blocării absorbției Trp la nivel intestinal. Boala se transmite autosomal recesiv și se manifestă cu hipercalcemie. Cauza pare a fi un defect în sistemul permeazelor pentru Trp la nivelul microvilozităților. Afecțiunea apare și în sindromul de „ansă oarbă” (Morrow, 1983).

Hidrincuria și indolilacroilglicinuria, boli rare, se evidențiază prin creșterea derivaților indicanului în urină; se manifestă cu retard mental. Cauza necunoscută. Se pot asocia cu sindrom Hartnup.

Defecte complexe/multiple ale transportului tubulorenal și enteral ale unor aminoacizi

În acest paragraf sînt grupate cîteva afecțiuni rare ce au ca principal element de patogenie un grad de tulburare în reabsorbția renală/intestinală a unor anumiți aminoacizi (tabelul 32.XXXIV). Defectele identificate ca izolate, pentru un anume aminoacid, sînt de fapt multiple, adică cuprind mai mult de un aminoacid, fapt ce atrage atenția asupra posibilității ca sistemele enzimatice de transport tubulo-renal (intestinal) să fie comune (Thoene, 1983, Smith, 1985 a). S-a sugerat existența a 5 sisteme:

1. pentru aminoacizii bazici (Lys, Arg, Orn, Cys-Cys), 2. pentru aminoacizii dicarboxilici (Asp, Glu), 3. pentru aminoacizii neutri, sistemul I (Pro, OH-Pro, Gly), 4. pentru aminoacizii neutri, sistemul II (Ala, Ser, Thr, Trp, His, Val, Leu, Ileu, Phe, Tyr) și 5. pentru aminoacizii beta (β-Ala, β-aminoizobutiric, taurina).

Tabelul 32.XXXIV

Hiperaminoacidurii renale (sursa: Smith, 1985 a, Scriver, 1985)

I. Selective:
- cistinuria: Cistina, Lys, Arg, Orn
- hipercistinuria: cistina
- aminoacidurie hiperdibazică: Lys, Arn, Orn
- boala Hartnup: aminoacizi neutri fără Gly, și derivați imino
- hiperglicinurie: Gly (+/− Pro)
- iminoglicinuria: Pro, OH-Pro, Gly
- aminoacidurie dicarboxilică: Glu, Asp
- histidinuria: His
- lizinuria: Lys

II. Generalizate

înnăscute:
- sindrom Fanconi idiopatic
- Boala Wilson
- cistinoza
- sindrom Lowe
- galactozemia
- intoleranță la fructoză
- acidoza renală tubulară congenitală

dobîndite:
- toxice cu metale grele: Pb, Hg, Cd
- tetraciclină învechită
- mielom multiplu
- hiperparatiroidism
- necroză tubulară acută
- tulburări nutriționale: depleție K, vit D, kwashiorkor.

Mecanismul intim fiziopatologic implică tulburare (fig. 32.64):

— în saturarea sistemului de transport prin creșterea filtrării aminoacizilor (*over flow*);

— în sistemele de transport specific, fără alterarea altor categorii de substanțe resorbite, inclusiv a altor aminoacizi;

— generală, în sistemele de resorbție renală care se manifestă, cel mai des, și cu hiperaminoacidemii renale, dar putîndu-se manifesta complex, ca sindrom Bartter, Liddle, (vezi vol. I, cap. 13), glucozurii (pag. 65, 73), pierderi de fosfor (Cap. 36) ș.a.

Hiperdibazic aminoaciduria rezultă dintr-un defect izolat de transport al Lys, Arg, Orn, diferit de cel din cistinurie. Boala se manifestă prin diaree, malabsorbție, retard în creștere și retard mental.

Iminoglicinuria familială (sindromul Joseph) este urmarea creșterii eliminării de Gly, Pro și OH-Pro. Nu prezintă semne clinice majore și este transmisă autosomal recesiv. Cîteodată transportul la nivelul altor mucoase este tulburat.

Boala Hartnup se prezintă ca un defect multiplu în transportul Ala, Ser, Val, Leu, Ileu, Phe, Tyr, Trp, His. Se observă creșteri de

5—10 ori mai mari urinare, precum și creșteri de metaboliți (indican, indoli). Manifestările clinice sînt pelagro-like, iar tratamentul este cu vitamină PP (nicotinamidă).

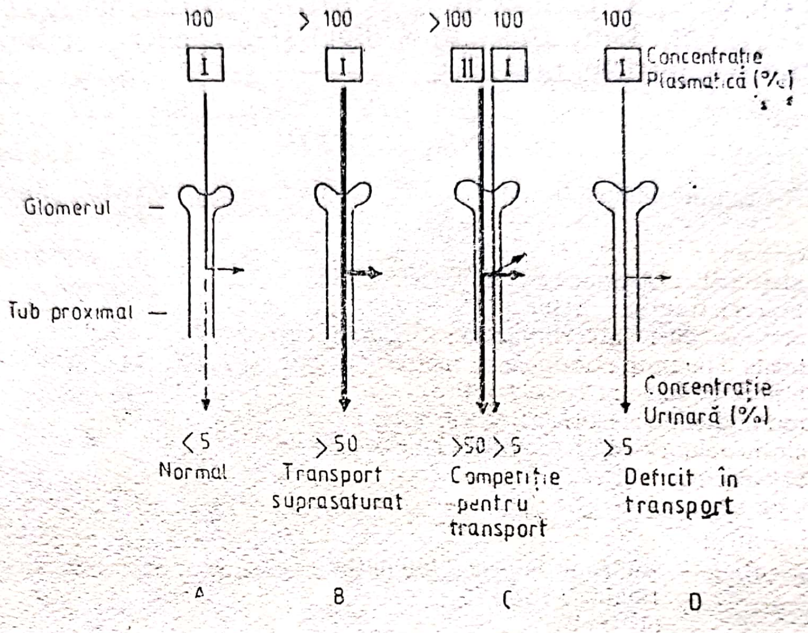

100
> 100
>100 100
100
I
I
II I
I
Concentrație Plasmatică (%)
Glomerul
Tub proximal
Concentrație Urinară (%)
< 5
Normal
> 50
Transport suprasaturat
>50 > 5
Competiție pentru transport
> 5
Deficit în transport
A
B
C
D

Fig. 32.64. Mecanismul hiperaminoaciduriilor.

Sindromul Lowe determină existența unui sindrom Fanconi (aminoacidurie neselectivă, proteinurie), are transmitere X-lincată, și se manifestă cu retard mental, cataractă congenitală (sindrom oculo-cerebral) (Sinclair, 1979), hipotonie, critporhidie (1/3 din cazuri), rahitism. Defectul nu a fost identificat.

Aminoaciduria dicarboxilică este extrem de rară și fără semnificație clinică. Defectul pare a fi generalizat la toate mucoasele.

Histidinuria, cistinuria și lizinuria se prezintă ca tulburări mixte: renale și intestinale (vezi și pag. 165, 168). Jumătate din cazuri asociază pancreatită (Sinclair, 1979).

BIOSINTEZA PROTEINELOR: FUNCȚIA PLASTICĂ A FUNCȚIEI GENERALE METABOLICE

Fiziologie

Biosinteza proteinelor este procesul cu cel mai mare consum de energie din organism. Proteinele reprezintă, pe lîngă totalitatea enzimelor din organism, variate mijloace de transport, factori reglatori, de tip hormonal, liganzi (de exemplu imuni) și reprezintă în final un bogat ansamblu de stocare de informație în organism. De altfel din esența termenului de viață nu poate fi scos termenul biochimic de proteină, care, cuplat cu cel de acid nucleic, formează structura esenței vieții sau a fenomenului viu.

Structura, determinismul formării şi mecanismul biosintezei proteinelor au fost pe larg tratate şi discutate în alte lucrări (vezi în Saragea 1985, Lehninger, 1975, Esanu 1985).

În acest paragraf se vor puncta unele aspecte, mai strîns legate de metabolism, ca fenomen de cale metabolică.

Pietrele de construcţie ale proteinelor sînt aminoacizii. Aceştia provin fie din biosinteză endogenă fie din aport exogen. Aminoacizii care nu pot fi sintetizaţi în organismul uman, şi care obligatoriu trebuie să fie introduşi în organism prin aport digestiv sau perfuzii sînt numiţi aminoacizi esenţiali (tabelul 32.XXXV). În afara acestora în organism pot deveni esenţiali anumiţi aminoacizi care, sintetizaţi în cantităţi insuficiente au nevoie de aport crescut, mai ales în perioade de creştere şi în sarcină. Ei au fost denumiţi semiesenţiali. La aceşti aminoacizi, care intră în structura naturală a proteinelor, în cursul proceselor biochimice apar şi alţi aminoacizi, secundari sau intermediari, ei nu sînt specificaţi genetic.

Tabelul 32.XXXV

Aminoacizi esenţiali şi semiesenţiali*

Lys	Cys*
Met	Arg*
Val	Thr*
Leu	His*
Ileu	
Trp	
Phe	

Variatele modalităţi de legare dintre aminoacizi determină structura primară, secundară şi terţiară a unei proteine. Este suficient ca poziţia unui singur aminoacid să difere pentru ca proteina respectivă să piardă sau cîştige diferite funcţionalităţi : poate deveni afuncţională într-un lanţ complex enzimatic, sau poate căpăta proprietăţi antigenice noi (Poole, 1986).

Din cei 20 aminoacizi, cît există în materia vie ca structuri constitutive, ca blocuri de constituţie, numărul de posibilităţi calitative, adică numărul de proteine ce pot fi formate din ei, depăşeşte ordinul 10^{500}.

Aceasta face ca studiul proteinelor să fie extrem de laborios şi să plece în special de la analiza fragmentelor peptidice din care proteinele sînt formate. Astfel s-au izolat fragmentele alfa-beta ale hemoglobinei, lanţurile H şi L ale imunoglobulinelor, lanţurile delta şi epsilon ale receptorului TSH etc. Cercetări ce au pus la bază ultracentrifugarea, cromatografierea, electroforeza, analiza de ioni şi metale grele cuplate cu aceste proteine au scos în evidenţă extrem de marea diversitate funcţional-structurală a acestor piese simple, care sînt aminoacizii.

Fiziopatologie

Se poate considera că orice boală a organismului are implicaţii asupra sintezelor proteice şi invers, că orice tulburare de sinteză proteică generează o boală în organism. Prin mijloacele de reglare complexe de care dispun sistemele taxonomice de alcătuire ale structurilor de sisteme vii (în speţă ale organismului uman) răsunetul clinic al afectării proteice a organismului este mult timp acoperit, compensat (vezi cap. 31).

Se poate considera că orice boală endocrină, neurologică, a sistemului imun, deci a sistemelor de control a informației din organism, este urmarea unui defect în sinteza proteică: patologie a unor hormoni (lipsă sau creștere), a unor liganzi imuni (gammapatii, deficite imune) sau a unor mediatori neurologici (de exemplu receptori pentru acetilcolină). Cu toate acestea patologia legată de proasta sinteză a proteinelor nu va fi discutată aici, fapt de altfel imposibil, ci legat de sistemul căreia proteina îi aparține în mod direct. De altfel fiecare enzimopatie discutată în acest tratat (vol. I, II, III) este pînă la urmă o tulburare a metabolismului proteic informațional.

METABOLISMUL ACIZILOR NUCLEICI

Relația complexă între proteine (enzime) și acizi nucleici (informație genetică) pare să fie elementul biochimic major în formarea a ceea ce este definit ca fenomen viu (vezi cap. 31).

Metabolismul acizilor nucleici este posibil de discutat din mai multe puncte de vedere. Parte din ele au fost deja prezentate în primul vol. Cap. 5 și 9. Acizii nucleici conțin în molecula lor: acid fosforic, un glucid (pentoză) și o bază purinică sau pirimidinică. Metabolismul general al fosforului este prezentat în cap. 36. Metabolismul general al glucidelor, cu calea pentozelor, generatoare a ribozei este prezentat la pag. 61. Ca element chimic aparte, particular numai acizilor nucleici sînt bazele purinice și pirimidineice al căror metabolism va fi prezentat în continuare.

METABOLISMUL BAZELOR PURINICE

Biosinteza bazelor purinice se poate efectua în organism prin două modalități (fig. 32.65): sinteză de novo și reconversiune.

Sinteza de novo cuprinde 12 reacții la care participă: 5′ fosforibozil-pirofosfat (PRPP), glutamina, Gly, Gln, CO_2, Asp, acidul fumaric, H_2O, și 6 mol ATP. Reacția de bază care imprimă metabolismul spre formarea purinelor este formarea PRPP din ribozo-5-fosfat sub influența PRPP sintetaza (PRPPS). Această enzimă posedă centrii sensibili la acțiunea inhibitoare a concentrațiilor crescute de produși finali ai sintezei, adică a acizilor adenilic (adenozinmonofosfat; AMP) și guanilic (GMP-guanozinmonofosfat). Ea este influențată și de derivați ai acestor compuși, numiți antagoniști metabolici, precum și de antagoniștii metabolici ai Gln (anserina, diazoacetilserina).

Activitatea enzimei este dependentă (stimulată) și de substratul 5-P-riboză, care provine din șuntul pentozic (pag. 90).

Sinteza de la compuși nucleici, prin reconversiunea bazelor, este o reacție mult mai economică; nu necesită decît 1 mol ATP. Reacția se caracterizează prin cuplarea PRPP cu hipoxantina sau guanina. Enzima care face transferul PRPP pe baza purinică este comună și se numește hipoxantin-guanozin-fosforibozil-transferaza (HGPRT). Ea este de asemeni inhibată de produsul final, AMP și GMP.

Între cele două căi amintite există un control pentru același substrat, adică pentru PRPP.

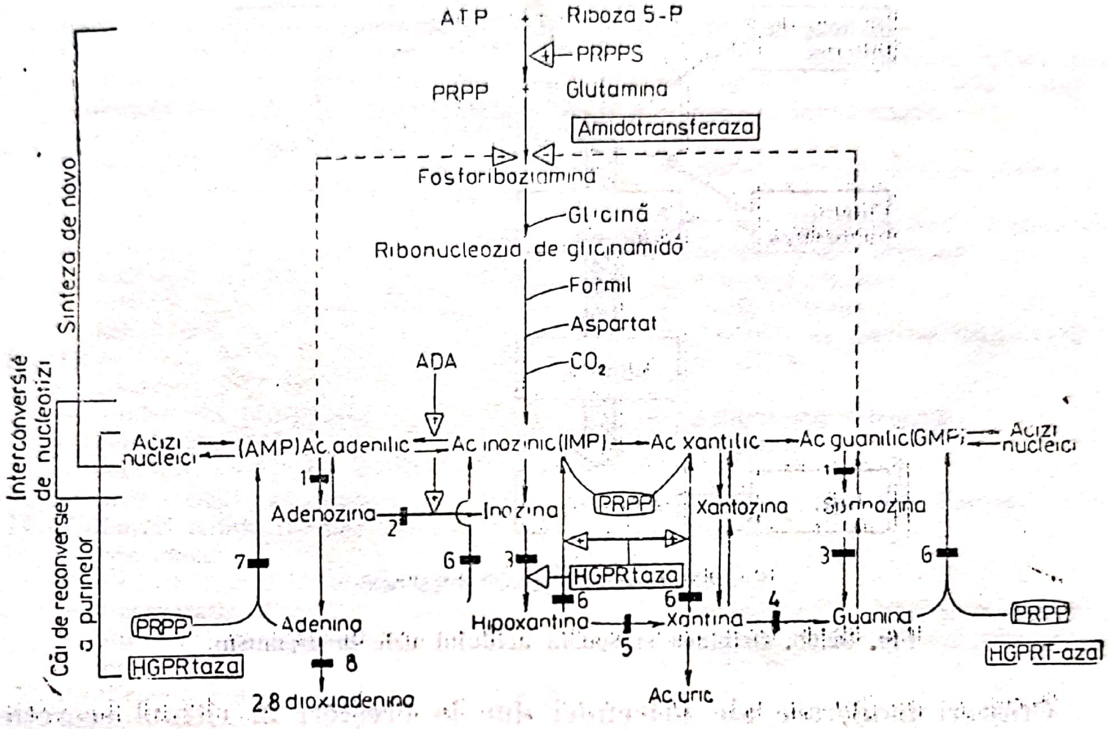

ATP
Riboza 5-P
PRPPS
PRPP
Glutamina
Amidotransferaza
Fosforibozilamina
Glicină
Ribonucleozid de glicinamidă
Formil
Aspartat
CO_2
ADA
Sinteza de novo
Interconversie de nucleotizi
Căi de reconversie a purinelor
Acizi nucleici
(AMP) Ac adenilic
Ac inozinic (IMP)
Ac xantilic
Ac guanilic (GMP)
Acizi nucleici
Adenozina
Inozina
PRPP
Xantozina
Guanozina
HGPRtaza
PRPP
Adenina
Hipoxantina
Xantina
Guanina
PRPP
HGPRtaza
HGPRT-aza
2,8 dioxiadenina
Ac uric
1
2
3
4
5
6
7
8

Fig. 32.65. Biosinteza și catabolismul bazelor purinice. Tulburările metabolismului purinic 1 = deficit de purin 5′ nucleotidază, 2 = deficit de adenozindeamidază, 3 = deficit de purin nucleotidfosforilază, 4 = deficit de xantinoxidază la C8, 5 = deficit de xantinoxidază la C3 (hipoxantinoxidază) 6 = deficit de hipoxantin-guanozin/inozin-fosforibozil transferază (HGPRT), 7 = deficit de adenin-fosforibozil transferază (APRT), 8 = deficit de adeninoxidază.

Principala cale de catabolizare a bazelor purinice AMP și GMP duce către acid uric (fig. 32.66). Acidul uric prezintă însă origine dublă: exo- și endogenă (fig. 32.67). O parte provine din bazele purinice componente ale nucleoproteinelor animale iar alta din metabolismul nucleoproteinelor celulare ale căror purine sînt de novo sintetizate în organism.

Bazele purinice, adenina și guanina, de proveniență endo sau exogenă, sînt degradate în hipoxantină și xantină, din care, sub influența xantinoxidazei, rezultă acidul uric. Acesta se află în soluție, în cantitate normală de 1200 mg, fond miscibil care poate atinge în gută 3000 mg sau chiar 30000 mg în formele de gută tofacee.

Acidul uric din ser se prezintă sub formă de urat monosodic. La o concentrație de 416 μmol/l (7 mg/dl) serul este saturat. Cu toate aceste (in vivo) soluții suprasaturate pot fi stabile chiar la concentrații de 5,95 mmol/l (100 mg/dl) (nivele atinse în unele sindroame mieloproliferative). Explicația rezidă în faptul că anumiți compuși plasmatici cresc solubilitatea uratului.

Majoritatea uratului seric se elimină prin filtrare glomerulară. Aceasta este extrem de eficientă pentru că uratul nu se leagă de albumine și trece ușor prin podocite.

În mod normal uraţii din serul filtrat se reabsorb în proporţie de 98% la nivelul tubului proximal, dar sînt apoi selectiv secretaţi în tubul contort distal. Resorbţia tubulară de urat poate fi inhibată prin penicilină, benemid (competiţie pentru mijloacele de transport).

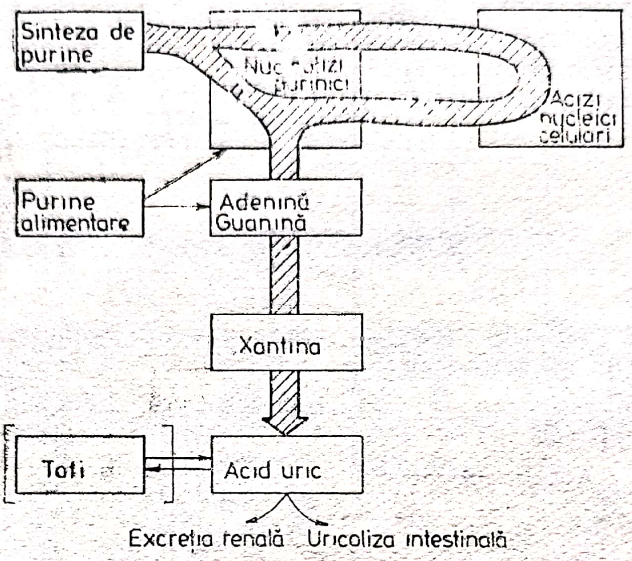

Sinteza de purine
Nucleotizi purinici
Acizi nucleici celulari
Purine alimentare
Adenină Guanină
Xantina
Tofi
Acid uric
Excreţia renală
Uricoliza intestinală

Fig. 32.66. Originea şi soarta acidului uric în organism.

Creşteri moderate ale uricemiei duc la creşteri în ritmul secreţiei urinare. Defecte renotubulare specifice pot să scadă eliminările de urat (fenomen patogenic în unele forme de „gută").

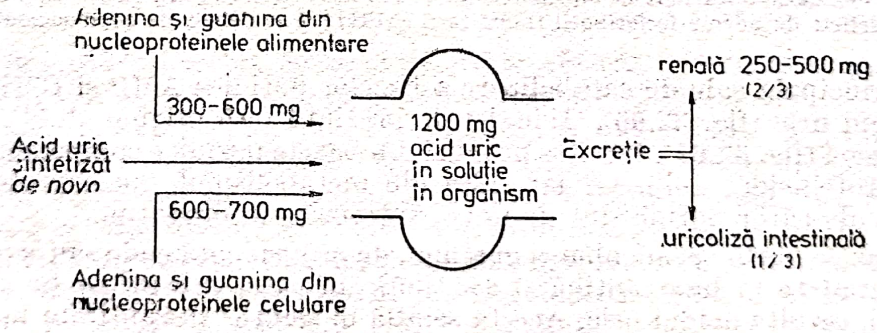

Adenina şi guanina din nucleoproteinele alimentare
300–600 mg
Acid uric sintetizat de novo
600–700 mg
Adenina şi guanina din nucleoproteinele celulare
1200 mg acid uric în soluţie în organism
Excreţie
renală 250–500 mg (2/3)
uricoliză intestinală (1/3)

Fig. 32.67. Sursele şi compartimentele acidului uric. Gm ac. uric : 168.

Fiziopatologie

Fiziopatologia bazelor purinice a fost privită mult timp prin prisma analizei cantitative a acidului uric, descriindu-se *sindroame hiperuricemice şi sindroame hipouricemice* (tabelul 32. XXXVI).

Dar, potrivit cu principiul adoptat în prezentarea căilor metabolice, fiziopatologia purinelor va fi descrisă pornind de la modificarea lanţurilor biochimice ale sintezei şi catabolizării, adică de la etapele în care au loc

Tabelul 32. XXXVI

Modificări cantitative ale uricemiei

Hiperuricemie	Hipouricemie
I. Esențială (modificare raport sinteză/eliminare II. Creștere turover acizi nucleici : — tulburări mieloproliferative : leucemie, mielom multiplu, policitemie, metaplazie mieloidă, hiperglobulinemia Waldenstrom, limfoblastom, limfosarcom, boala Hodgkin, anemie hemolitică, pernicioasă, sprue, talasemie, — psoriazis — hemolize cronice — infecții mononucleare — sarcoidoză III. Defecte enzimatice : — creșterea PRPPS — intoleranță la fructoza — deficit HGPRT — deficit G—6—P tip I — deficit GSH reductaza IV. Tulburări renale tubulare — sarcoidoza — droguri, toxice (fructoză, digitala) — hiperparatiroidism — hipertensiune arterială — idiopatic V. Insuficiența renală acută VI. Sindrom Down VII. Hipotiroidism VIII. Diabet insipid nefrogenic	I. Defect de producere — deficit xantinoxidază : xantinurie, administrare allopurinol, insuficiență hepatică severă — regim dietetic sărac în purine — deficit purin nucleotid fosforilaza II. Pierderi renale crescute — selective ; izolate — medicamentos, — sindrom de secreție inadecvată de ADH — tubulopatie selectivă — neoplazii — complexe : sindrom Fanconi — primar — secundar — amiloidoza, s. Sjögren, mielom, cancer, intoxicații cu metale grele, b. Wilson

Tabelul 32.XXXVII

Defecte înnăscute ale metabolismului purino-pirimidinic
(Sursa : Caskey, 1983, Holmes, 1985, Wyngaarden, 1985 c)

Tulburare	Defect	Transmitere	Manifestări clinice
Metabolism purinic			
Gută	5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) sintetază	X-lincat	hiperuricemie, gută
Lesch-Nyban	hipoxantin-guanin fosforibozil transferază (HGPRT)	X-lincat recesiv	coreoatetoză, retard mental, hiperuricemie, gută
Deficit imun combinat	adenozin deamidaza(ADA)	autosomal recesiv	osteoporoză, anormalități osoase, involuție timică, deficit imun combinat
	purin—nucleotid fosforilază	autosomal recesiv	deficit limfocit T și combinat
Miopatie	ADA	autosomal recesiv	miopatie medie/ușoară
Metabolism pirimidinic			
Acidurie orotică	orotic-fosforiboziltransferaza și/sau decarboxilaza	autosomal recesiv	litiază urinară, retard mental, anemie megaloblastică

tulburări ale activității enzimelor cheie, creșteri sau scăderi ale funcționalității lor, generate de alți factori decît cei de reglare neuro-endocrini (adică numai de cei intrinseci) (fig. 32.66, tabelul 32. XXXVII).

Modificări în activitatea PRPPS

Creșterea activității PRPPS. Urmarea clinico-biologică a acestei situații este creșterea producerii de baze purinice și, consecutiv ei, creșterea catabolizării spre acid uric, care se acumulează în sînge și crește în urină.

Cel mai frecvent sindrom clinic asociat cu creșterea activității PRPPS este *gută primară*. Se consideră actualmente că guta primară este afecțiunea ce se datorește exclusiv creșterii activității PRPPS, iar diagnosticul diferențial față de alte forme de boli cu hiperuricemie trebuie efectuat enzimologic : fibroblaștii recoltați de la bolnavii cu gută și cultivați *in vitro* se arată mai puțin sensibili la efectul inhibitor al diferitelor componente purinice asupra PRPPS.

Din totalul bolnavilor de gută „clasică" s-a constatat că numai 20—25% prezintă activarea sintezei *de novo* a purinelor, cu menținerea normală sau chiar crescută a rației eliminării acidului uric renal (Wyngaarden, 1985 e). Deci numai această categorie de cazuri trebuie considerate modificări în sensul creșterii activității purinoformatoare. Restul de 75—80%, se prezintă ca afecțiune mixtă, în care se pare că ponderea scăderii eliminării este mai importantă pentru patogenie.

Caracterizată prin crize de artrită acută precedate constant de hiperuricemie și evoluînd cu depunere periarticulară de urat de sodiu sub formă de *tofi* guta este o afecțiune ereditară a bărbaților în vîrstă medie de 45 ani, cu apariție excepțională la femei, la care se manifestă numai după menopauză. Afectarea articulației metatarso-falangiene este clasică ; pot fi afectate însă și articulațiile tibiotarsiene, calcaneene, și chiar plantare. Mai rar sînt afectate articulațiile pumnului, genunchiului și cotului.

Patogenia acumulării cristalelor de acid uric se explică prin :
— hiperuricemie, care precede obligatoriu accesul de artrită ; nivelul seric al acidului uric poate fi 357—416 μmol/l (6—7 mg/dl) ;
— precipitarea cristalelor de urat periarticular ;
— fagocitarea cristalelor de către *scavangers* (macrofage și leucocite) ;
— distrugere intralizozomială a proteinelor legate de urați și modificarea reactivității membranare lizozomiale (terapia de stabilizare a membranelor este esențială) ; cu
— eliberarea în mediul sinovial de substanțe inflamatorii ; urmată de :
— acidoză locală, care închide un cerc vicios ; urații precipită mai puternic în mediu acid.

În afara formei idiopatice, creșterea activității PRPPS a fost observată în acele situații :
— în care crește nivelul de substrat riboză ; situația este prezentă în *boala von Gierke* (boala de stocaj glicogenic tip I), în care, prin imposibilitatea folosirii normale a căii de formare a glucozei din G-6-P, acesta din urmă va fi îndrumat pe calea penzozelor. În *boala prin stocaj al glicogenului tip III, V și VII* ar putea fi implicată creșterea necesității fosforilării (vezi sistemul PIKES). Efectul va fi creșterea distrugerii de baze azotate (purine) (fig. 32.68) (Mineo, 1987) ;

— în care scade nivelul de acizi nucleici AMP și GMP, situație prezentă în cazul *lipsei enzimei de reconversie HGPRT* (vezi mai departe),
— *modificări ale metabolismului glutamatului* (pag. 160) în care scăderea catabolizării aminoacidului spre alte căi îl va îndruma spre formarea de purine.

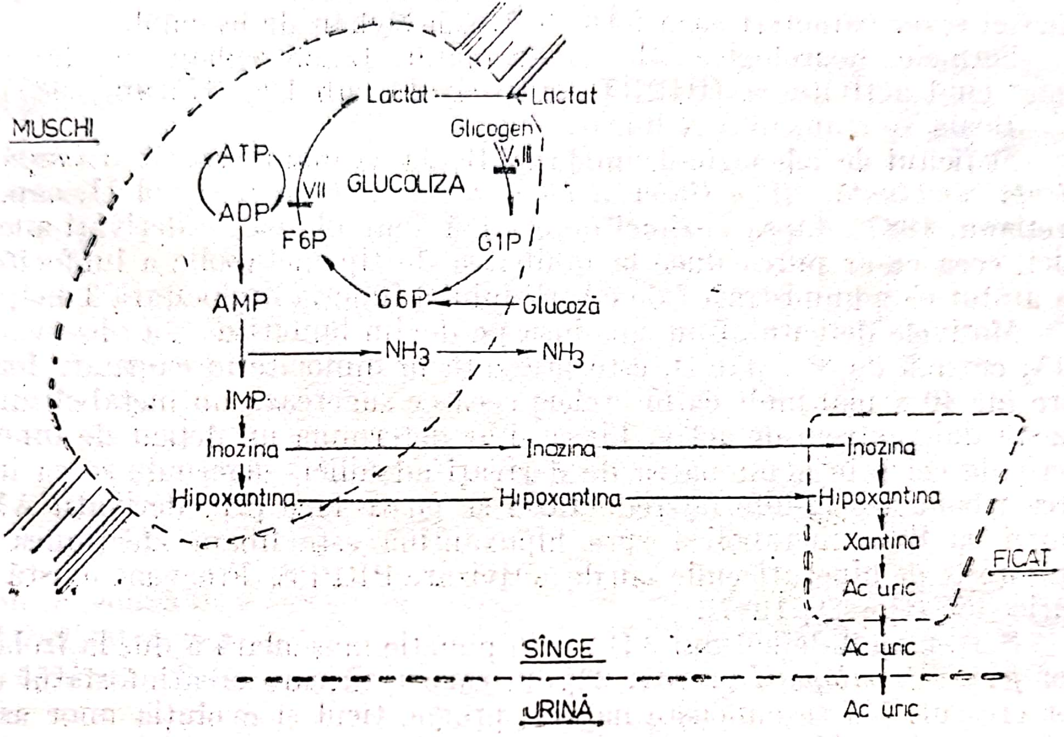

Lactat
Lactat
MUSCHI
Glicogen
V, III
ATP
ADP
VII
GLUCOLIZA
F6P
G1P
G6P
Glucoză
AMP
NH_3
NH_3
IMP
Inozina
Inozina
Inozina
Hipoxantina
Hipoxantina
Hipoxantina
Xantina
FICAT
Ac uric
SÎNGE
Ac uric
URINĂ
Ac uric

Fig. 32.68. Relația între metabolismul purinelor și cel al glucidelor.
Blocajul glicogen → G-1-P → G-6-P generează necesar crescut pentru fosforilări. Urmarea este creșterea sintezei de acizi nucleici. Blocajul G-6-P → G-1-P îndrumă glucidul spre F-6-P, pe calea pentozelor, generînd substanțe pentru acizii nucleici. În ambele situații, catabolizarea acestora produce hiperuricemie (vezi și fig. 32.8).

Se pare că transmisia genetică pentru guta primară numai prin creșterea activității PRPPS este multifactorială posibil dominant. 25% din rudele gutoșilor au hiperuricemie.

Scăderea activității PRPPS. Deficitul de PRPPS a fost raportat la pacienți cu anemie hemolitică și hipouricemie (deci fără gută), însoțit de retard mental (Gosset, 1987).

Modificări în activitatea altor enzime ale metabolismului purinic

Deficitul de HGPRT (Holmes, 1985). Datorită scăderii reconversiei purinelor, boala se manifestă prin hiperuricemie ca boală renală secundară și cu afectare articulară (gută). Patogenia se explică prin două elemente:
— lipsa HGPRT și imposibilitatea reconversiei determină creșterea catabolizării spre urat; și
— lipsa reconversiei, deci a folosirii PRPP generează creșterea PRPPS cu urmarea creșterea sintezei *de novo* purinice ce închide un cerc vicios.

Există două modalități de prezentare clinică a acestei deficiențe
— *la copil sub formă de sindrom Lesch-Nyhan*: coreoatetoză, encefalopatie, psihopatie cu automutilare, gută și hiperuricemie;
— *la adult, care nu prezintă decît gută* (aprox. 3% din gutoși par a avea deficit HGPRT).

Se pare că deficitul parțial sau limitat apare la adult în timp ce deficitul sever caracterizează formele Lesch-Nyhan de la copil.

Formele neurologice ale sindromului Lesch-Nyhan se dezvoltă numai cînd activitatea HGPRT este scăzută sub 1% (Hogan, 1987).

Boala se transmite X-lincat.

Deficitul de adenozin-deamidază. Boala se manifestă ca o *imunodeficiență combinată, atît a liniei B cît și a liniei T* (vezi și vol II, cap. 19 Perețianu, 1987). Lipsa enzimei determină acumularea de derivați adenozinici, ceea ce ar putea duce la inhibarea de tip metabolic a limfocitelor (s-a arătat că administrarea de cAMP inhibă funcția limfocitară T helper).

Motivele deficitului nu sînt însă pe deplin lămurite: s-a observat că ADA, enzimă de 30—35KD, este prezentă în limfocite în cantitate foarte mare (de 40 x mai mult ca în creier) ceea ce sugerează un metabolism pe această linie extrem de activ. Lipsa ei ar determina un deficit de funcție, diferit de cel prin acumularea de derivați adenilici, sugerîndu-se că inhibarea ribonucleotid-difosfat-reductazei se poate face prin derivații AMP. Pentru că linia metabolică spre hipoxantină este liberă afecțiunea nu se însoțește de hiperuricemie sau de activizare PRPPS. Frecvent există hipouricemie (Gosset, 1987).

Screeningul deficitului ADA prin puncție musculară a dus la izolarea unor *forme de miopatii* (aprox. 2% din cazuri) în care creatinfosfatul este ușor crescut. Nu se cunoaște natura, prognosticul și evoluția unor astfel de forme de boală.

Deficitul de purin 5'-nucleotidază. Boala nu afectează catabolismul purinic, deci se manifestă în afara hiperuricemiilor. Principala formă clinică, ca și la deficitul ADA, este *alterarea imunității*. Deficitul de P5'N este asociat cu unele cazuri de *hipogammaglobulinemii* și cu *sindromul Wiskott-Aldrich*.

Deficitul de purinnucleotidfosforilază (PNP). Se prezintă ca *imunodeficiență, mai ales a liniei T*, și poate fi observat și cu un debut tardiv. Deoxi-GTP a fost implicat în blocarea formării ribonucleotid reductazei. Ca particularitate, în această afecțiune cresc eliminările urinare de nucleozide (adenozina, guanozina), nu și cele de acid uric. Patogenia pare a fi pusă pe inhibarea prin cAMP a funcției limfocitare T (vezi și vol. II, cap. 21).

Deficitul de adenin-fosforibozil-transferază (APRT) (Holmes, 1985). Boala se asociază cu prezența de calculi urinari de 2,8-dihidroxi-adenină, în asociere cu hipercolesterolemie, normotriacilglicerolemie, apărute relativ precoce (sub 35 ani) și, în evoluție, insuficiență renală.

Xantinuria. Lipsa de xantinoxidază favorizează acumularea și eliminări crescute de xantină. Boala se însoțește de hipouricemie și hipouricurie; în urină se observă xantină și hipoxantină, favorizînd calculii xantinici, dar care pot rămîne nediagnosticați pînă după vîrsta a III-a. Asocierea cu feocromocitomul (fără xanturie), ciroza pigmentară cu hiperglicemie, hipersideremia (fără a lămuri legăturile existente) pare interesantă de semnalat.

Există și alte forme asociate :

— deficit mixt de xantioxidază și sulfitoxidază (Holmes, 1985). Aceste două enzime au drept cofactor molibdenul (vezi și p. 168, 177) (Auerbach, 1983);

— miopatii, poliartrită reumatoidă.

METABOLISMUL PIRIMIDINELOR

Pirimidinele sînt sintetizate *de novo* plecînd de la carbamil fosfat, prima etapă a ciclului ureii (pag. 144). După încă cinci etape de reacții în care se trece și prin intermediul acidului orotic (fig. 32.69), printr-o dehidrogenază specifică ce are drept cofactor NAD, se obține uridină (UTP). Catabolizarea uracilului și a timinei se face spre formare de beta alanină, în cazul uracilului, și spre valină, în cazul timinei (vezi și fig. 32.51).

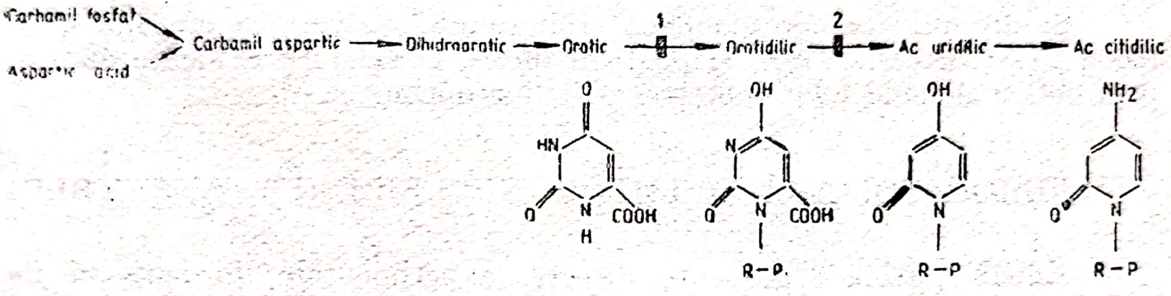


Fig. 32.69. Tulburări în metabolismul pirimidinelor.
1 = orotic-pirofosforilază, 2 = oroitin-monofosfat decarboxilază.

Fiziopatologie

Aciduria orotică ereditară. Prezența în cantități crescute a acidulu-orotic în urină se datorește unei duble deficiențe : acid orotic-pirofosforilază și orcitinmono-fosfat decarboxilază. Lanțul normal al sintezei pirimidinelor este astfel blocat, iar produsul în amonte, acidul orotic, se acumulează și este eliminat în cantități mari. Și pentru această afecțiune se observă închiderea unei cerc vicios ; pentru că lipsa pirimidinelor nu va mai inhiba producerea de precursori, crește și mai mult sinteza din carbamilfosfat.

Manifestările clinice sînt :

— la nivel urinar, apariție de cristale și litiază orotică ;

— la nivel celular : anemie megaloblastică, leucopenie, retard, astenie fizică, nanism.

Boala se transmite autosomal recesiv. Tratamentul se face cu uridină care blochează sinteza pirimidinelor, prin mecanism feedback, și care aduce aportul de pirimidine necesar. Faptul că uridina nu străbate bariera hematoencefalică poate explica ușorul retard întîlnit la adulți.

Aciduria β-amino isobutirică este o boală benignă a metabolismului timinei. Deficitul duce la blocarea trecerii de la β-NH_2-isobutiric la semialdehida metilmalonică. Este singura boală pirimidinică fără corespondent clinic.

Deficitul de pirimidin 5′-nucleotidază se prezintă ca anemie hemolitică, transmisă autosomal recesiv. Acumularea de „puncte" *(stippling)* în bazofile sugerează că un fenomen metabolic asemănător apare în intoxicația cu Pb. Aceste puncte conțin mari cantități de citidină și uridină.

Sindromul de cromozom X fragil pare a fi cauza deficitului de formare a timidinei, prin scăderea funcției timidilat sintetazei (Brown, 1986). Boala se manifestă prin retard psihic, semnul distinctiv de boală (QI $<$ 70), aspect fizic de cele mai multe ori normal, cîteodată: modificări faciale minore, prolaps de valvă mitrală, hiperextensibilitate articulară, scolioză, haluce proeminent, și aparent patognomonic, hipertrofie testiculară (volum de peste 3—6 ori normal). Boala este X-lincată (B : F = 2 : 1), cu o prevalență crescută 1 : 1500 nașteri (a doua după sindrom Down în categoriile de retard).

Sindromul are corespondent cromozomial; afectarea lanțului q X (zona 27.3) (Brown, 1986) și poate fi indus, la cei fără evidențe clinice, prin deficit de acid folic, metotrexat, trimetoprim ș.a.

FIZIOPATOLOGIA ACIZILOR NUCLEICI (ÎN ANSAMBLU)

Există puține argumente directe, experimentale, în care să fie izolate astfel de entități morbide. Cu toate acestea se poate presupune că orice modificare clinică ce afectează proliferările celulare (în sens hiper sau hipo) poate fi urmarea unei enzimopatii în metabolizarea acizilor nucleici (vezi și vol. I, capitolele 4, 5 și 9).

Din multitudinea de sindroame ce pot fi încadrate în acest capitol cel mai evident se prezintă ca tulburare metabolică *Xeroderma pigmentosum*.

Xeroderma pigmentosum este un sindrom clinic ce constă din hiperpigmentare actinică asociată cu numeroase procese maligne tegumentare în ariile de expunere. Enzima deficitară este implicată în procesul de reparare al leziunilor DNA, generat de radiația ultravioletă. Defectul a fost izolat experimental la nivelul limfocitelor și fibroblaștilor. În evoluția bolii apar alterări neurologice (retard, afectare a sistemului motor) (Seegmiller, 1980).

METABOLISMUL PORFIRINELOR

(DAN PEREȚIANU, DAN SAVA)

SINTEZA ȘI ROLUL HEMULUI

(Dolphin, 1979, Harber, 1979, Lehninger, 1975, Meyer, 1980, Oeriu, 1974, Bissell, 1985)

Viața pe planeta Terra a devenit posibilă ca urmare a apariției unor structuri materiale care au avut capacitatea de transformare a energiei solare în energie folosibilă biochimic.

Substanța care a permis astfel de reacții și care a dus la crearea atmosferei de oxigen a Pămîntului a fost (și este) clorofila, „capcană pentru energia solară''. Acest compus este format dintr-un nucleu tetrapirolic (porfirinic) la care s-a adăugat un metal chelat.

În decursul timpului, clorofila a devenit tetrapirolul esențial al plantelor, dar evoluția vieții pe Pămînt a generat alte două tipuri de tetrapiroli : cobalamina şi hemul. Acesta din urmă este un compus caracteristic animalelor care conţin sînge (*haemation* = roşu închis, grec.).

Hemul este un tetrapirol ciclic, ca şi clorofila şi cobalamina; trei metale esenţiale sînt chelate de nucleii tetrapirolici porfirinici: Fe pentru hem, Co pentru cobalamină şi Mg pentru clorofilă.

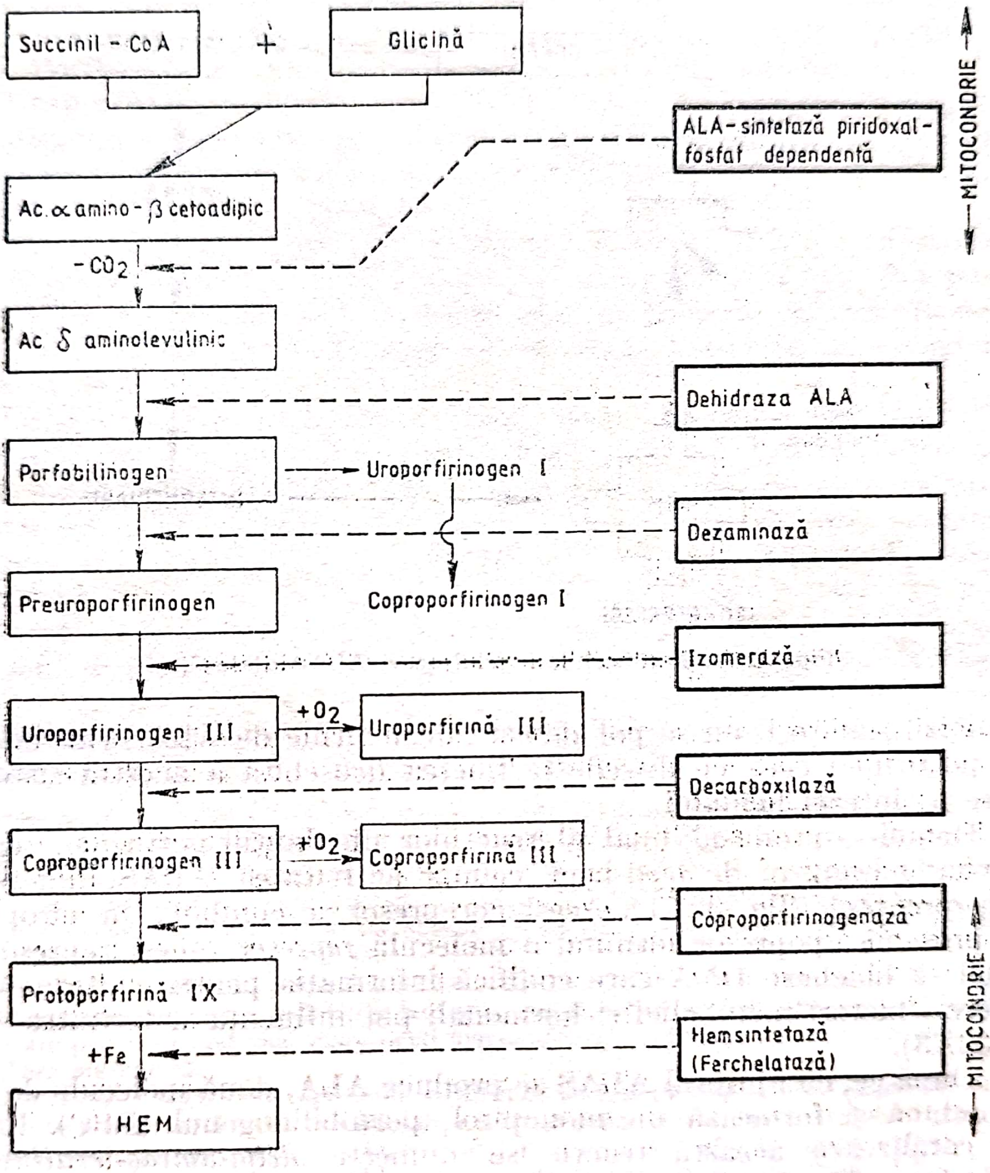

Succinil - Co A
+
Glicină
ALA-sintetază piridoxal-fosfat dependentă
MITOCONDRIE
Ac. α amino - β cetoadipic
- CO2
Ac δ aminolevulinic
Dehidraza ALA
Porfobilinogen
Uroporfirinogen I
Dezaminază
Coproporfirinogen I
Preuroporfirinogen
Izomerază
Uroporfirinogen III
+O2
Uroporfirină III
Decarboxilază
Coproporfirinogen III
+O2
Coproporfirină III
Coproporfirinogenază
Protoporfirină IX
+Fe
Hemsintetază (Ferchelatază)
MITOCONDRIE
HEM

Fig. 32.70. Biosinteza hemului.

Hemul este gruparea prostetică pentru numeroase enzime, cu rol esenţial în metabolismul celular: catalaze, peroxidaze, citocromi ş.a.

Datorită abilităţii sale de a lega şi elibera oxigenul, hemul ocupă un rol de maximă importanţă în reacţiile de producere a energiei în cadrul metabolismului.

Biosinteza hemului (fig. 32.70) începe în mitocondrie, unde se găsesc doi precursori esenţiali: succinatul şi glicina. Gly reacţionează cu succinatul formînd o aminoacetonă, acidul delta aminolevulinic (ALA). Enzima care catalizează această reacție, delta-aminolevulinic-acid sintetaza (ALAS) enzimă mitocondrială, controlează viteza de formare a porfirinelor precum și cantitatea acestora.

Activitatea ALAS nu alterează activitatea altor enzime din cadrul sintezei hemului ceea ce dovedește că ALAS este determinantă pentru cantitatea de hem care se produce. S-a mai observat de asemenea că

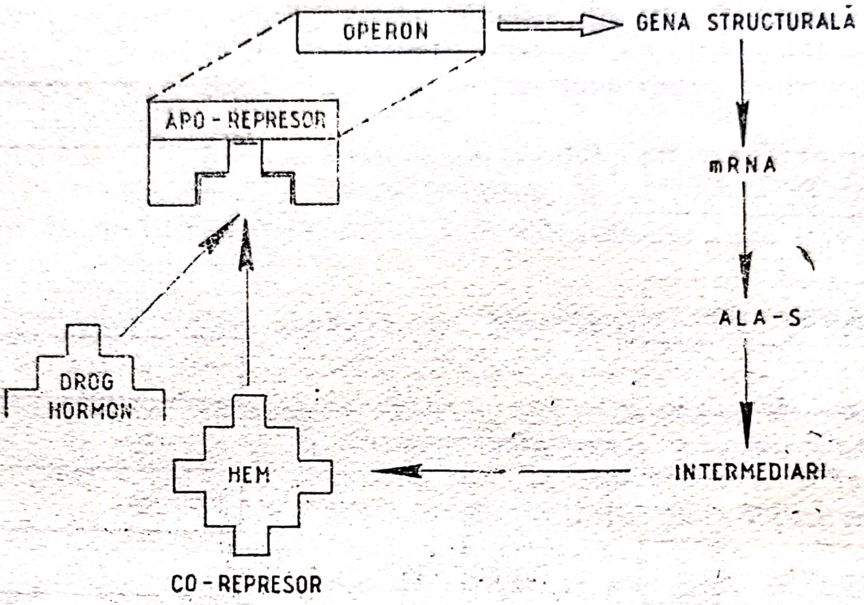


Fig. 32.71. Feedback la nivelul genei ALA-sintetază.

la indivizii sănătoși, nu se pot detecta decît urme de ALAS sau intermediari porfirinici ceea ce dovedește finețea deosebită a acestui sistem de reglare a sintezei hemului.

Hemul — produsul final al reacțiilor din lanțul porfirinic, reglează printr-un mecanism de feed-back celular activitatea ALAS, funcționînd ca un *corepresor* (fig. 32.71). Acest corepresor se combină în citoplasmă cu o proteină apopresor formînd o moleculă *represor*. Acest represor este capabil să blocheze DNA care codifică informația pentru sinteza ALAS. Numeroși factori metabolici și hormonali pot influența activitatea ALAS (fig. 32.73).

După ce, cu ajutorul ALAS se produce ALA, două molecule de ALA se combină și formează un monopirol, porfobilinogenul (PBC). Enzima care catalizează această reacție se numește *delta-amino-levulinic-acid dehidrataza* (ALAD). Este o enzimă bogată în sulf, putînd fi inhibată de diferite metale în special de Pb (în intoxicația cu Pb se acumulează ALA în exces).

În continuare patru molecule de porfobilinogen se leagă prin punți metenice formînd un inel tetrapirolic numit uroporfirinogen. Uroporfirinogenul posedă opt catene laterale care sînt orientate în moduri diferite formînd astfel uroporfirinogenul I și III. Transformarea porfobilinogenului în uroporfirinogen este catalizată de un complex enzimatic format din *uroporfirinogen — sintetaza și cosintetaza*. Acest sistem enzimatic dirijează sinteza spre izomerul III care este precursorul hemului, izomerul I nefiind activ biologic. Alterarea activității acestui sistem enzimatic duce la acumularea de ALA şi PBG care se manifestă clinic prin apariţia porfiriei intermitente acute. Acest fapt conferă un argument în plus în sprijinul teoriei activităţii de corepresor al hemului pentru ALAS: insuficienta producţie de hem duce la creşterea activităţii ALAS.

Uroporfirinogenul III este primul tetrapirol apărut în cursul sintezei hemului; adevăraţii intermediari sînt porfirinogenii hexahidrogenaţi reduşi care sînt nefluorescenţi. În cursul sintezei porfirinelor (care sînt fluorescente) se produce oxidarea ireversibilă a acestor porfirinogeni reduşi. Porfirinele absorb intens lumina în banda de 405 nm.

Uroporfirinogenul III este transformat în coproporfirinogen III sub influenţa *uroporfirinogen — decarboxilazei*; în esenţă se pierd patru grupări carboxil din molecula de uroporfirinogen, iar coproporfirinogenul nou format trece din citoplasma din nou în mitocondrie.

În continuare coproporfirinogen — oxidaza induce pierderea a două grupări carboxil şi oxidarea a două grupări propionat din poziţiile 2 şi 4, pînă la radicali vinil; acest produs se numeşte protoporfirina IX.

Protoporfirinei i se chelează Fe de către *ferrochelaza* ajungîndu-se în final la hem.

Lanţul sintezei hemului necesită treceri succesive ale substratului (porfirinelor în formare) din mitocondrie în citosol (prima etapă) şi din nou în mitocondrie (ultima etapă); apoi hemul este din nou transportat în afara mitocondriei spre sediile de utilizare: hemoglobină, mioglobină, citocromi microsomali etc. Mecanismul prin care se realizează transferul de porfirine prin membrana mitocondrială este receptorial: la nivelul membranei externe mitocondriale s-au izolat *receptori „benzodiazepinici periferici"* ai căror liganzi endogeni s-a dovedit a fi porfirinele (Verma, 1987).

Rolul hemului. Hemul constituie gruparea prostetică pentru cromoproteinele porfirinice cu funcţii respiratorii;

Hemoglobina, pigment respirator cu structură porfirinică este indispensabil vertebratelor, se găseşte la unele nevertebrate şi chiar în rădăcinile leguminoaselor. Hemoglobina normală a adultului e constituită din patru molecule de hem fixate pe patru catene polipeptidice (globine). Fiecare moleculă de hem conţine un atom de fier legat prin două legături ionice şi două legături coordinative de inelul tetrapirolic porfirinic. Acest atom de fier poate lega, prin legături coordinative CO_2, O_2, CO ş.a.

Mioglobina reprezintă hemoglobina ţesutului muscular al vertebratelor. Diferenţa între mioglobină şi hemoglobină o constituie lanţurile polipeptidice, hemul fiind acelaşi. Mioglobina are afinitate pentru oxigen mai mare decît hemoglobina, avînd funcţie de rezervor de oxigen pentru fibra musculară.

Citocromii (p 205) (heteroproteide porfirinice cu funcţie respiratorie) răspîndiţi în toate celulele cu respiraţie aerobiotică, au rolul de a cataliza procesele de oxidare celulară prin transport de electroni. Ei apar sub două forme: a) forma redusă (Fe^{2+}) b) forma oxidată (Fe^{3+}).

Aceste două forme pot trece dintr-una într-alta prin transfer de electroni: $Cit - Fe^{2+} \rightleftarrows Cit - Fe^{3+} + e^-$.

Citocromii au fost clasificaţi din punct de vedere spectrofotometric după lungimea de undă la care absorb lumina în mod specific, în trei grupe: a, b, c; după felul în care se leagă hemul în molecula lor, o clasificare mai recentă îi împarte în patru grupe: a, b, c, d, (vezi şi p 205).

Unul dintre cei mai importanţi citocromi este citocromul P—450, care-şi datorează numele absorbţiei sale caracteristice în banda de 450 nm. El este localizat în microsomi, unde participă nemijlocit la procesele de oxidare şi de hidroxilare a sterolilor, medicamentelor cu nucleu aromatic, hidrocarburilor aromatice şi alifatice precum şi a altor compuşi (Fucci, 1983, Ortiz de Montelano, 1981)

Fermentul roşu respirator Warburg sau *citocromoxidaza* este autooxidabil potenţînd reacţiile redox la nivel celular; are o structură analogă cruorinelor (pigmentul respirator al unor anelizi).

Hemenzimele au ca grupare prostetică hemul. Cele mai importante sînt catalazele și peroxidazele. Ele catalizează reacțiile de descompunere ale peroxizilor și în special a peroxidului de hidrogen (H_2O_2). Acești peroxizi apar în organism în mod normal sau accidental (în urma radiațiilor ionizante). Acumularea acestor produși toxici duce la alterarea proceselor de biocataliză, prin apariția radicalilor liberi derivații din oxigen (RLDO).

Catalazele și peroxidazele au rolul de „protector enzimatic al lanțului respirator celular”. Ele acționează cu atît mai rapid cu cît nivelul de peroxizi este mai mare. Sînt enzimele cu cea mai mare viteză de reacție din cîte se cunosc. Catalaza se găsește cu predilecție în ficat și eritrocite precum și în structura unor bacterii aerobe. Peroxidaza se găsește în special în regnul vegetal, dar și în țesuturile animale în special în leucocite și măduva oaselor.

Cruorinele sînt cromoporfirine respiratorii ale nevertebratelor. Au afinitate crescute pentru O_2 și mai scăzută pentru CO.

Importanța deosebită a porfirinelor, în biologie în general, și în medicină în special, rezidă în faptul că ele constituie substratul biochimic al reacțiilor de producere sau de stocare a energiei în orice organism. Dereglările etapelor enzimatice ale sintezei hemului duc, pe de o parte la acumularea în exces de produși intermediari, iar, pe de altă parte la scăderea disponibilității de hem. Aceste modificări duc la apariția clinică a unor sindroame definite ca porfirii.

FIZIOPATOLOGIA PORFIRINELOR

Principala caracteristică fiziopatologică a porfirinelor o constituie proprietatea lor de a fi fotosensibilizante (Bickers, 1972, Harher, 1979).

S-a observat că prin injectarea experimentală a unei soluții de derivați tetrapirolici porfirinici la persoane indemne, au apărut leziuni eritematoase, edem și bule în teritoriile cutanate expuse la soare, leziuni similare celor ale pacienților cu porfirie cutanată tardivă. S-a mai observat că expunerea la aceeași radiație actinică fără sensibilizare prealabilă cu porfirine nu produce aceste leziuni.

Numeroși autori au observat că porfirinele absorb cel mai puternic în banda de 405 nm. Această lungime de undă face parte din domeniul luminii. În condiții normale de metabolism, intermediarii sintezei hemului nu există în forma lor sensibilizantă ci doar ca porfirinogeni. De abia după oxidarea acestora în porfirine, apare absorbția luminii de către acești compuși. Porfirinele absorb energie (cuante de lumină) și trec în „stare excitată” (fig. 32.72). În această stare porfirinele emit, sub formă de fluorescență, cuante de lumină cu lungime de undă mai mare (nivel energetic mai scăzut). Porfirinele degajă energie și sub alte forme: căldură, vibrații și mai ales prin formarea de radicali liberi derivați din oxigen și peroxizi.

S-a constatat că celulele renale de primate cultivate *in vitro* cărora li s-a administrat uroporfirină și au fost iradiate ca lumină cu lungimea de undă de 400 nm, au prezentat creșterea eliberării de enzime lizozomale cum este fosfataza acidă. Alte studii au relevat faptul că după fotoexcitarea protoporfirinelor, la 400 nm, în prezența oxigenului, energia absorbită a fost transferată membranelor celulare; s-au decelat de asemenea peroxizi lipidici și H_2O_2. Celulele au pierdut K^+.

Datorită invaziei masive de sodiu și apă intracelular se produce o așa numită „liză coloid – osmotică”. Pe lîngă formarea de peroxizi, alterarea membranelor lizozomale, au mai fost incriminate în producerea acestui fenomen histamina și bradikinina. Cu toate acestea fenomenul nu este încă cunoscut pe deplin.

În lanţul sintezei hemului pot interveni la orice nivel perturbări (fig. 32.73) astfel încît diferiţi produşi intermediari se pot acumula în exces. În funcţie de creşterea cantitativă a nivelului diferiţilor produşi se diferenţiază şi formele clinice de porfirie (tabelul 32.XXXVIII).

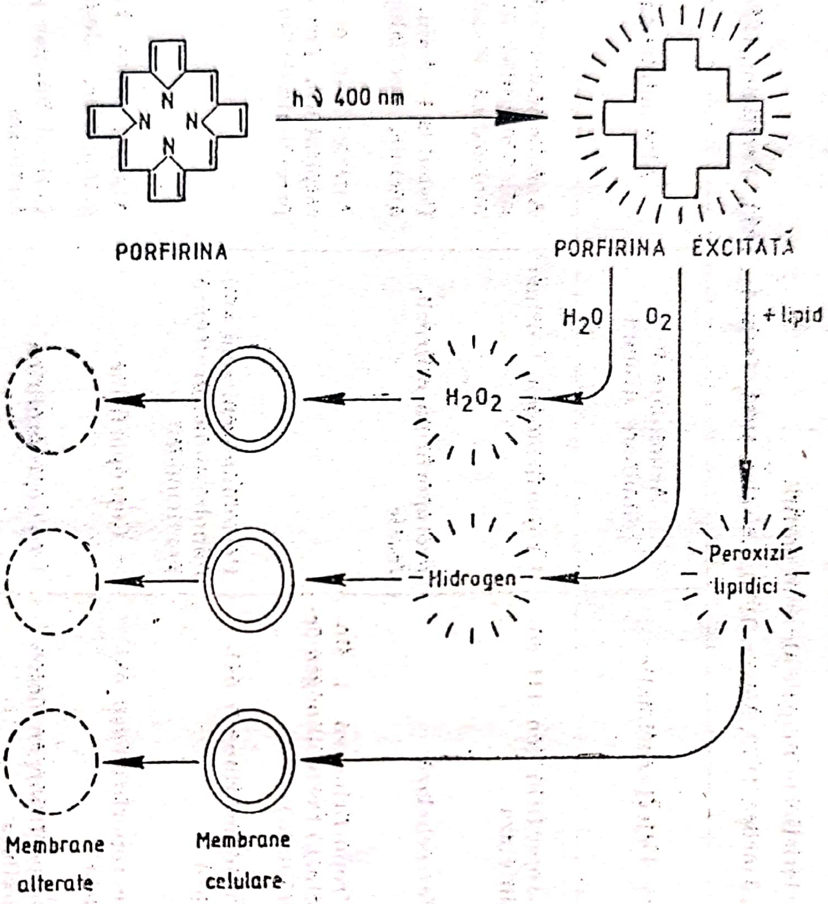


Fig. 32.72. Patogenia leziunilor în porfirii (dependentă de radicalii liberi derivaţi din oxigen).

Principalele modificări biochimice în profirii sînt prezentate în tabelul 2.XXXIX iar în tabelul 2.XL sînt prezentate manifestările clinice ale diferitelor porfirii. În tabelul 2.XLI sînt prezentate leziunile din diferitele forme de porfirie fotosensibile.

Există o serie de droguri care interferă cu activitatea ALA-sintetazei, în sensul creşterii, putînd induce sau agrava o porfirie: alil-isopropil-acetil-carbamidă (Sedromid), barbiturice, clorochin, 3-5-dicarbetoxin-1-4-dihidrocolidina (DDC), di-şi triclorfenol, estrogeni, griseofulvin, hexaclorbenzen, izopropil-acetamida, fenilhidrazina, sulfamide, etanol.

Există de asemenea şi substanţe care blochează activitatea ALA sintetazei: glucoză şi compuşi steroidici alfa hidroxilaţi în 5, de exemplu testosteronul, care sînt folosiţi prin aceasta în tratamentul unei crize acute sau în tratamentul cronic al unei porfirii (Bissell, 1985). Tratamentul poate include şi agenţi anti RLDO, chelatori porfirinici, exemplu: charcoal (Pimstone, 1987).

Tabelul 32.XXXVIII

Caracteristici principale ale unor porfirii

(Sursa : Bickers, 1979, Harber, 1979, Meyer, 1980, Chisolm, 1983, Tschudy, 1983, Pereţianu, 1984)

Boala	Transmisie	Defect enzimatic	Acumulare & eliminare urinară	Alte manifestări clinice
P. eritropoetică congenitală	Autosomal recesivă	Uroporfirinogen III cosintetaza	Uroporfirinogen I urinar	Anemie hemolitică, reticulocitoză, splenomegalie, hiperplazie normoblastică, moarte sub 40 ani
Protoporfiria eritropoetică	Autosomal recesivă	Ferrochelază	Protoporfirina eritrocit, fecale	Debut la 4—5 ani, 5—15 % litiază, anemie, encefalopatie hepatică,
Porfiria acută intermitentă	Autosomal dominant (predominant la femei)	Uroporfirinogen I sintetaza) Porfobilinogen deamidaza)		Alterări SNC, convulsii, paralizii respiratorii, poate exista latent ; precipitată de multe droguri
Porfiria variegata	Autosomal dominant	Protoporfirinogen oxidaza	Porfobilinogen, acid aminolevulinic, uro/coproporfirinogen	
Coproporfiria congenitală	Autosomal dominant	Coproporfirinogen oxidaza	± Coproporfirine	Atacuri acute hepatice, hemoglobinurice, mioglobinurice
Porfiria cutanea tarda	Autosomal dominant	Uroporfirinogen decarboxilaza	Uro/Coproprofirine	Leziuni bulcase pe piele ; hipocorticism

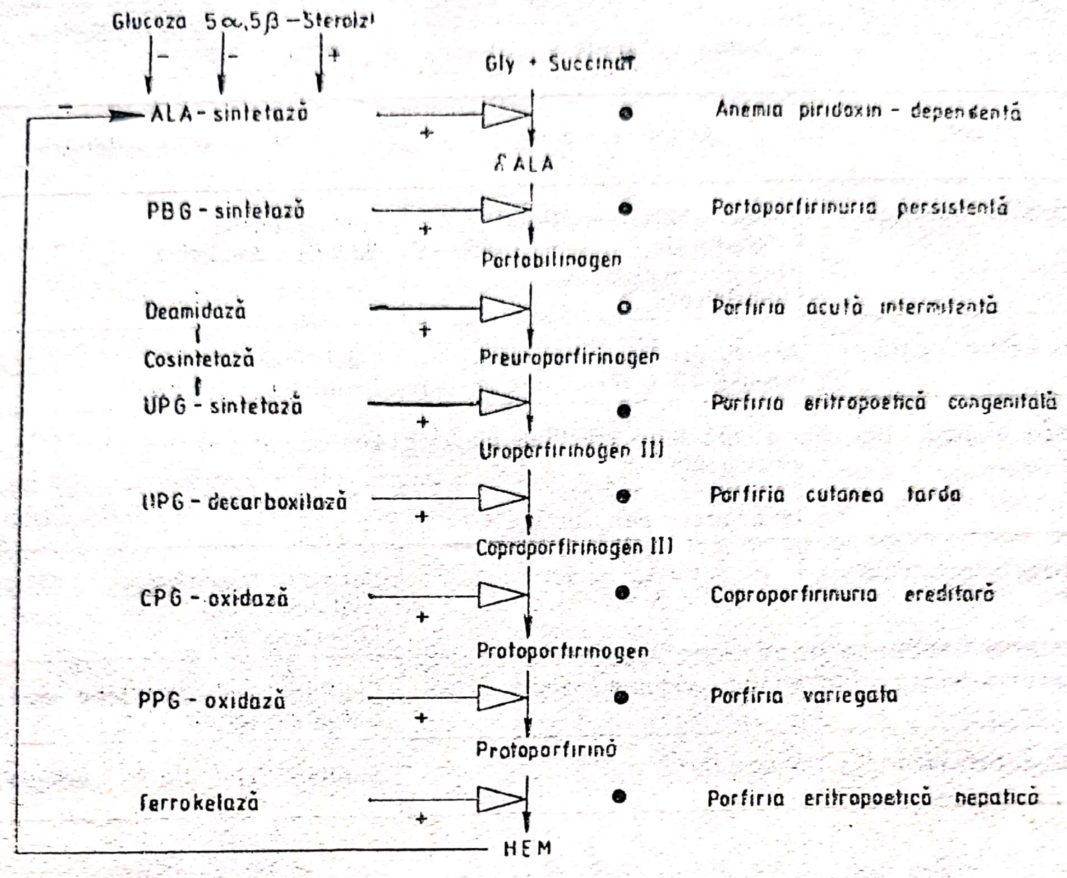

Glucoza 5α,5β – Steroizi
Gly + Succinat
ALA - sintetază
Anemia piridoxin - dependentă
δ ALA
PBG - sintetază
Portoporfirinuria persistentă
Porfobilinogen
Deamidază
Cosintetază
Porfiria acută intermitentă
Preuroporfirinogen
UPG - sintetază
Porfiria eritropoetică congenitală
Uroporfirinogen III
UPG - decarboxilază
Porfiria cutanea tarda
Coproporfirinogen III
CPG - oxidază
Coproporfirinuria ereditară
Protoporfirinogen
PPG - oxidază
Porfiria variegata
Protoporfirină
Ferrokelază
Porfiria eritropoetică hepatică
HEM

Fig. 32.73. Tulburări ale sintezei hemului (porfiriile).

Tabelul 32.XXXIX

Modificări biochimice în porfirii

Boala	Precursorul porfirinic caracteristic	Acumulările evidente	Mai mic decît valoarea normală
Porfiria eritropoetică	Uroporfirina I	Eritrocite Urina	0,05 µg/ml RBC 100 µg/24 h
Protoporfiria eritropoetică	Protoporfiria IX	Eritrocite	0,35 µg/ml RBC
Porfiria cutanată tardivă	Uroporfirina I și III	Urina	0,05 µg/ml sau 100 µg/24 h
Porfiria intermitentă acută	Porfobilinogen	Urina Sînge	40 µg/ml 40 µg/100 ml
Porfiria variegată	Porfirina, porfobilinogen	Fecale Urina	15 µg /g 2 µg/ml
Coproporfiria ereditară	Coproporfirina	Fecale	6 µg/g 6 µg/g

Un mecanism patogenic important în profirii pare a fi și deficitul unor anumiți cofactori (vitaminici, aminoacizi) care se consumă inadecvat din cauza lipsei de supresie a activității ALA-S: piridoxalfosfatul, zincul, glicina (Yeung Laiwah, 1987).

Tabelul 32.XL

Semne cutanate și sistemice în porfirii

Boala	Semne cutanate	Manifestări sistemice
Porfiria eritopoetică	Fotosensibilitate mutilantă Eritrodonție Alopecie cicatriceală Hipertricoza	Splenomegalie Anemie hemolitică
Protoporfiria eritropoetică	Arsuri, eritem, edem, îngroșare ceroasă a zonelor expuse la soare	Colelitiaza Insuficiența hepatică
Porfiria cutanată tardivă	Vezicule, bule, eroziuni, alopecie cicatricială Hipertricoza malară Pigmentare periorbitară	Diabet zaharat Tumori hepatice
Porfiria intermitentă acută		Paralizii musculare Abdomen acut Hipertensiune
Porfiria variegată	Similare celor din PCT	Combinație de simptome asemănătoare celor din PIA și PCT
Coproporfiria ereditară	Variabile	Similare celor din P. variegată

Tabelul 32.XLI

Histopatologia porfiriilor fotosensibile

Boala	Leziunile specifice
Porfiria eritropoetică	Bule subepidermice, degenerare a dermului Infiltrat celular minim
Protoporfiria eritropoetică	Depozite vasculare de material PAS-pozitiv
Porfiria cutanată tardivă (PCT)	Bule subepidermice neinflamatorii Depozite minime de materiale PAS-pozitiv
Porfiria variegată	La fel ca în PCT

Clasificarea porfiriilor după organul principal de producere (tabelul 32.XLII), după sediul afectării principale nu indică modalitatea de instalare fiziopatologică a procesului (Chisolm, 1983). Ea este mai mult o clasificare patogeno-terapeutică, fiind utilă celor ce vor să trateze organul afectat sau unele din simptome.

Porfiria eritropoetică congenitală (boala Gunther). Caracteristica clinico-biologică a deficitului în uroporfirinogen III este acumularea izomerului I de uroporfirinogen. Patogenia bolii se explică prin această acumulare : hepatomegalia, leziuni ale pielii dar și prin lipsa normală a hemului, anemia hemolitică.

Tabelul 32.XLII

Clasificarea organotopică a porfiriilor

Eritropoetică :	Porfiria eritropoetică congenitală
Eritrohepatică :	Protoporfiria eritropoetică
Hepatică :	Porfiria acută intermitentă Porfiria variegată Coproporfiria ereditară Porfiria cutanată tardivă

Protoporfiria eritropoetică (eritrohepatică) (Toback, 1987). Diferența față de alte porfirii constă în lipsa eliminării urinare a precursorului (protoporfirina), care însă se găsește liber în cantități crescute în eritrocit și fecale. Este stabilit că afectarea hepatică, severă în această boală, este datorată acumulării protoporfirinei. De afectarea hepatică depinde și prognosticul în această boală.

Porfiria acută intermitentă (PAI). Caracteristica distinctivă a acestei porfirii este existența de cazuri latente care pot fi declanșate (crize de abdomen acut sau de neuropatie) prin numeroase droguri; majoritatea interferă ciclul Shemin (vezi și pag. 145) : barbiturice, sulfamide, griseo-

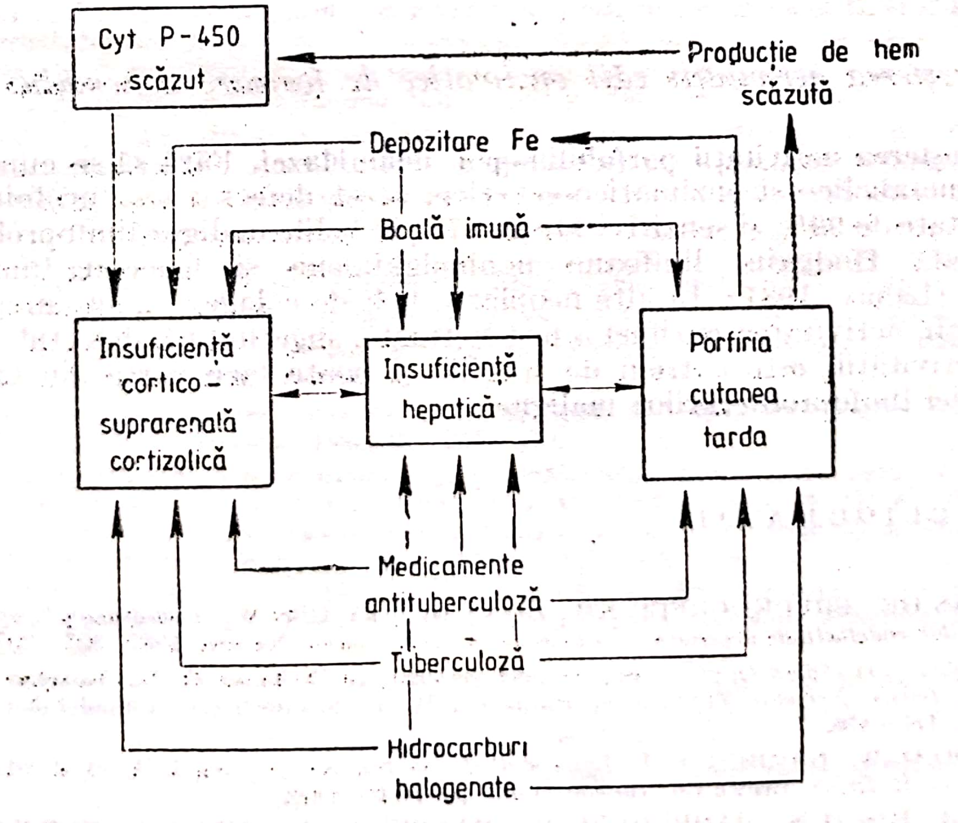

Cyt P-450 scăzut
Producție de hem scăzută
Depozitare Fe
Boală imună
Insuficiență cortico-suprarenală cortizolică
Insuficiență hepatică
Porfiria cutanea tarda
Medicamente antituberculoză
Tuberculoză
Hidrocarburi halogenate

Fig. 32.74. Paralele patogenice între insuficiența cortizolică și porfiria cutanea tarda (PCT).

fulvin, clordiazepoxid, meprobamat, fenitoin, derivaţi pirazolon, danazol, metildopa, glutetimid, tolbutamid, clorpropamid ş.a. De asemeni starvarea, dieta excesivă, hormonii estrogeni şi infecţiile pot declanşa creşterea de porfobilinogen, principalul metabolit responsabil de patogenie.

Porfiria variegata. Se manifestă variat *(variegata)* prin semne ale PAI în perioadele de atac şi prin semne ale PCT în perioadele de remisiune.

Coproporfiria creditară. Poate fi precipitată la fel ca PAI (de către aceiaşi factori) dar manifestările sînt variabile, de la cele cutanate la atacuri neurologice.

Porfiria cutanea tarda (PCT). Deşi s-au făcut studii detaliate asupra modalităţii de transmitere se admite că PCT poate apare şi sporadic, indusă de medicamente sau droguri. Această afecţiune, prin manifestările clinice ce seamănă foarte mult cu cele din boala Addison, aduce în planul atenţiei (fig. 32.74) corelaţiile ce pot fi stabilite între metabolismul hepatic, steroidogeneză şi disponibilitatea de hem în diferite organe (pentru detalii vezi Pereţianu, 1984, Sava, 1984).

Anemia piridoxin dependentă. O formă relativ discutabilă în ceea ce priveşte fiziopatologia legată de formarea hemului este deficitul de ALS-S, care a fost descris numai în asociere cu o formă particulară de anemie aplastică-hipoplastică ce poate fi tratată prin vitamina B6. Se pare că defectul nu este al apoenzimei ci al cofactorului vitaminic. Această afecţiune deşi fiziopatologic aparţine grupului hemogenezopatiilor nu a fost pînă acum încadrată în tabloul ,,clasic'' al porfiriilor.

Creşterea activităţii căii enzimatice de formare a hemului

Creşterea activităţii porfobilinogen deamidazei. Fără să se cunoască detalii metabolice şi enzimatico-genetice, acest defect a fost întîlnit cu o specificitate de 99% şi senzitivitate de 87% în bolile maligne limfoproliferative (boala Hodgkin, limfoane nonhodgkiniene şi leucemia limfatică cronică) (Lahav, 1987). În alte neoplazii, boli de colagen, ,,autoimune'' şi la normali, activitatea enzimei a fost normală, sugerînd că defectul (creşterea activităţii) este extrem de specific şi poate face parte din tabloul patogeniei limfoproliferărilor maligne.

BIBLIOGRAFIE

ANDREWS HE., BRUCKDORFER KR., DUNN RG., JACOBS M., *Low-density lipoproteins inhibit endothelium dependent relaxation in rabbit aorta.* Nature, 1987, 327 : 237—239.

AUERBACH V. H., *Other defects of enzymes and proteins*, in Berhman R. E., Vaughan V. C., III. (eds.), *Nelson's Textbook of Pediatrics.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1983, pp. 471—476.

AXELROD D. W., GARBER A. J., *Lysosomal storage disease*, in Stein J. H. et al (eds.), *Internal Medicine*, Brown Co, Boston, 1983, pp 1900—1910.

BARON M., RISCH N., HAMBURGER R., MANDEL B., KUSHNER S., NEWMAN M., DRUMER D., BELMAKER RH., *Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness.* Nature, 1987, 326 : 289—292.

BELLOIU D. D., *Introducere la Metabolism; Metabolismul glucidic,* in Teodorescu-Exarcu I. (ed.), *Patologie biochimica.* Ed. Medicală, Bucureşti, 1974, pp 277—313; 313—375.

BELLOIU D. D., *Noţiuni elementare de „anatomie chimică" şi „fiziopatologie chimică" a prostaglandinelor şi a leucotrienelor.* Viaţa Medicală (Buc.), 1985 32 : 149—152.

BEUTLER E., *Galactosemia,* in Wyngaarden J. B. & Smith L. A., Jr. (eds.), *Cecil's Textbook of Medicine.* W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1985, pp 1104—1105.

BICKERS D. R. PATHAK M. A., MAGNUS I. A., *The porphyrias,* in Fitzpatrick T. B. et al (eds.), *Dermatology in General Medicine.* McGraw-Hill, New York, 1979, pp 1072—1105.

BISSELL D. M. *Porphyria,* in Wyngaarden J. B. & Smith L. A., Jr. (eds,), *Cecil's Textbook of Medicine.* W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1985, pp 1153—1175.

BLANCHETTE-MACKIE E., DWYER N. K., AMENDE L. M., KRUTH H. S., BUTLER. D., SOKOL., COMLY M. E., VANIER M. T., AUGUST J. T., BADY R. O. PENTCHEV P. G. *Type-C Niemann-Pick disease : low density lipoprotein uptake is associated with premature cholesterol accumulation in the Golgi complex and excessive cholesterol storage in lysosomes.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1988, 85 : 8022—8026.

BOISSE J., *Deficits des enzymes du metabolism des aminoacids,* in Boivin P. et al (eds.), *Enzymopathies.* Fasc. II. Masson, Paris, 1972.

BOISSE J., *Enzymopathies concernant le domaine du metabolisme des amino-acides,* in Boivin P. et al (eds.), *Enzymopathies.* Fasc. V., Masson, Paris, 1978, pp 29—67.

BOIVIN P., *Deficits de la voie de pentoses et du systems d'oxydoreduction du glutation,* in Boivin P. et al (eds.), *Enzymopathies.* Fasc. I. Masson, Paris, 1971, pp. 73—154.

BOIVIN P., *Deficits de la voie Embden Mayerhoff,* in Boivin P. et al (eds.), *Enzymopathies.* Fasc. I. Masson, Paris, 1978, pp. 155—218.

BRADLEY W. A., SONG J—N., GIANTURCO S. H., *Thrombin/Prothrombin interractions with very low density lipoproteins.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1986, 485 ; 159—169.

BROWN W. T., JENKINS E. C., KRAWCZUN M. S., WISNIEWSKI K., RUDELLI R., COHEN I. L., FISCH G., WOLF-SCHEIN E., MIEZEJESKI C., DOBKIN C., *The fragile X syndrome.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1986, 477 : 312—320.

BRUNZELL J. D., *The hyperlipoproteinemias,* in Wyngaarden J. B. & Smith L. A., Jr. (eds.), *Cecil's Textbook of Medicine.* W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1985, pp 1109—1116.

CASKEY C. T., *Disorders of purine and pyrimidine metabolism,* in Stein J. H. et al (eds.), *Internal Medicine,* Brown Co, Boston, 1983, pp 1898—1900.

CHAPMAN M. J., FORGEL P., *Lipid transport system : some recent aspects in ovine, cattle and trout during development.* Reprod. Nutr. Develop., 1985, 25 ; 217—226.

CHEN W. W., WATKINS P. A., OSUMI T. HASHIMOTO T., MOSER H. W., *Peroxisoma β-oxidation enzyme proteins in adrenoleukodystrophy distinction between X-linked adrenoleukodystrophy and neonatal adrenoleukodystrophy.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1987, 84 : 1425—1428.

CHISOLM J. J., *The porphyrias,* in Behrman R. E., Vaughan C. V., III. (eds)., *Nelson's Textbook of Pediatrics.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1983, pp. 488—492.

COLEMAN J. E., *Metabolic interrelationships between carbohydrates, lipids and proteins,* in Bondy P. K. & Rosenberg L. E. (eds.), *Metabolic control and disease.* Saunders Co., Philadelphia, 1980, pp. 161—274.

CRYER A., *Lipoprotein lipase and the uptake of lipids by adipose cells during development.* Reprod. Nutr. Develop., 1985, 25 : 255—270.

DARGEL R., *Classification of primary dyslipoproteinemias.* Exp. Path., 1985, 27 : 67—78

DAVIES C. O., GOLDSTEIN L., SUDHOF T. C., ANDERSON R. G. W., RUSSELL D.W., BROWN M.S., *Acid-dependent ligand dissociation and recycling of LDL receptor mediated by growth homology region.* Nature, 1987, 326 : 760—5.

DiLELLA A.G., MARVIT J., BRAYTON K., WOO S.L.C., *An aminoacid substitution involve in phenylketonuria is in linkage disequilibrium with DNA haplotype 2.* Nature, 1987, 327 : 333—336.

DiMAGNO E. P., LOWE J. E., SNODGRASS P. J., JONES J. D., *Ornithine transcarbamylase deficiency—a cause of bizarre behavior in a man.* N. Engl. J. Med., 1986, 315 : 1201—1205.

DOLPHIN D., *The porphyrins.* Academic Press, New York, 1978.

ELDERS M. J., *Lipodystrophies.* in Stein J. H. et al (eds.), *Internal Medicine,* Brown Co, Boston, 1983, pp 1895—1898.

ELSAS L. J., II., PRIEST J. H., *Medical genetics,* in Sodeman W. A., Jr. & Sodeman T (eds.) *Sodeman's Pathologic Physiology.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1985, pp 53—112.

EŞANU V., *Biogeneza. De la mit la ştiinţă.* Ed. Albatros, Bucureşti 1985.

CAPITOLUL 33

Fosforilarea oxidativă și consumul energetic al organismului

DAN PEREȚIANU

> Omul care nu știe să fugă, să sară, să înoate, e ca un automobil la care nu s-a folosit decît viteza întîia.
>
> J. Giraudoux

FIZIOLOGIA FOSFORILĂRII OXIDATIVE

Introducere

În esență, energia pe Terra provine din Soare. Acesta trimite spre Pămînt cuante de energie sub formă de fotoni, care, la nivelul plantelor de fotosinteză, au capacitatea să excite electroni ce preiau această energie. Energia astfel preluată este stocată sub formă de legături covalente C—C și C—H și folosită în diferite scopuri : mecanice, osmotice, electrice, de bioluminiscență (Lehninger, 1978).

Cele mai simple substanțe, în care energia este acumulată în legături C—C și C—H, adică acelea care reprezintă cel mai simplu rezervor de energie, sînt glucidele. Glucidele se formează din CO_2 și H_2O ; este procesul cel mai important din fotosinteză, adică din sinteza sub impulsul energiei fotonice. Elementul „cheie", de bază, în fotosinteză este *disocierea apei.*

În organismul animalelor heterotrofe (inclusiv omul) (care nu au capacitatea de fotosinteză) procesul este invers. Se eliberează energie în prezența (de cele mai multe ori a) oxigenului, iar procesul are loc cu formarea apei. *Apa metabolică* apare în cursul procesului de unire a doi protoni (din hidrogen) cu o moleculă de oxigen, care a acceptat anterior doi electroni. Acest proces este cel mai important proces energetic în organismele aerobe. El are loc în cadrul a ceea ce a fost numit respirație celulară.

Respirația celulară este procesul exergonic (vezi pag. 9) de formare a apei din hidrogenul alimentar și oxigenul din atmosferă. Acest proces unitar dialectic are două laturi : o latură ce depinde de oxigen și una ce depinde de hidrogen. Ele coexistă într-un ansamblu interdependent. Astfel, reacțiile ce caracterizează respirația celulară presupun două procese energetic cuplate, dar biochimic distincte :

— *procesul de oxidoreducere a hidrogenului* cu formarea apei, care reprezintă procesul de eliberare a energiei din legăturile C—C și C—H din alimentație, și

— *procesul fosforilării ADP* în prezența Pi, cu formarea ATP, care reprezintă procesul de stocare a energiei biologic utilizabile.

Procesul oxidativ celular poate constitui un mod de abordare a fiziopatologiei sistemelor integrate, pentru că la acest nivel intim are loc formarea de energie folosibilă biologic. Aici este cuplat hidrogenul, obținut din alimentație, digestie și metabolism, cu oxigenul adus în organism pe căile respiratorii, prin torentul circulator și prin intermediul hemoglobinei.

De la procesul oxidării respirației celulare se desprind cele două laturi ale fiziologiei sistemelor în organism :

— prima este legată de hidrogen : digestie, metabolism ;
— a doua este legată de oxigen : respirație, circulație.

Esența procesului este *transferul de electroni* (de electronii obținuți din hidrogen) *pe molecula de oxigen* și *cuplarea acestuia cu protonii de hidrogen* din mediu. Formarea apei metabolice este finalul unui proces care a început tot în apă, prin descompunerea ei de către energia solară *.

Se poate afirma că substanțele în care se găsește hidrogenul și care vor fi disociate de procesele metabolice pînă la forma folosibilă, cea de electron și de proton de hidrogen, stochează în ele, energie solară, cuante de energie, fotoni.

Procesul biochimic ce permite celulei să utilizeze hidrogenul prezintă cîteva particularități, care au fost descrise în ceea ce se numește „calea metabolică comună".

Calea metabolică comună oxidantă

Fie că provine din aminoacizi, glucide sau acizi grași, energia în organismul uman este formată în final, în cea mai mare parte, în fosforilarea oxidativă.

Pentru a ajunge însă ca materialul hidrogen să fie utilizabil în cursul respirației celulare, al fosforilării oxidative, în transferul de electroni (nu de atomi), este necesar ca moleculele de H_2 să poată ajunge în situația utilizabilă de către oxigen. Cu alte cuvinte, H trebuie să provină din substraturi utilizabile energetic. Acestea sînt : piruvatul, oxalacetatul, alfacetoglutaratul, ca elemente esențiale. Aceste substanțe au capacitatea de a genera ma erial hidrogen numai în cadrul a ceea ce se numește ciclul acizilor tricarboxilici sau ciclul Krebs (fig. 33.1).

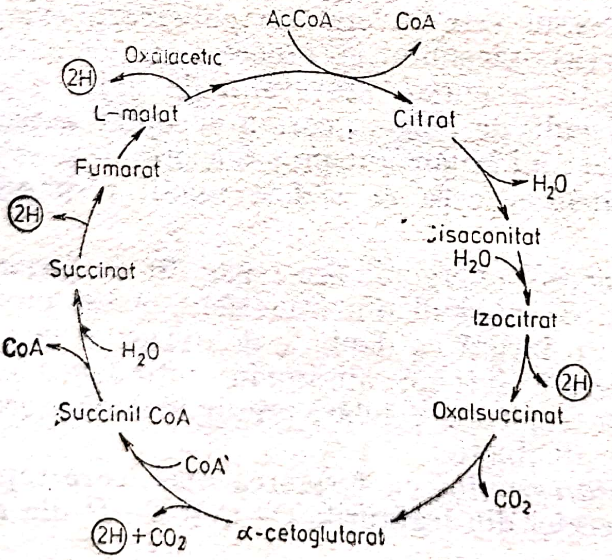


Fig. 33.1. Ciclul Krebs (al acizilor tricarboxilici).

Astfel că ciclul Krebs nu aparține nici metabolismului glucidic, nici celui lipidic sau proteic :

— considerînd lipoliza terminată în momentul ajungerii la acetil-CoA, rezultă că trecerea acetil CoA spre ciclul Krebs este o reacție „neutră", care nu aparține metabolismului lipidic ;

---

* În afara producerii de energie, atît hidrogenul cît și oxigenul concură la buna desfășurare a multor procese legate, asociate aportului energetic. Sînt procese precum sintezele proteice, formarea de pigmenți, peroxizi, steroizi, în general procese de hidrogenare, oxigenare, hidroxilare, care, chimic, ar putea fi caracterizate prin formarea de alcooli, cetone, acizi (Robin, 1984). Aproximativ numai 10 % din oxigenul consumat în organism ia parte la aceste tipuri de reacții (Cananău, 1979).

— considerînd glucoliza terminată în momentul ajungerii la piruvat rezultă că trecerea piruvatului spre ciclul Krebs este o reacţie „neutră”, care nu aparţine metabolismului glucidic;
— considerînd dezaminarea/transaminarea aminoacizilor, cu formarea de cetoacizi — glutaric, piruvic — ca ultim pas în catabolizarea proteinelor (aminoacizilor), rezultă că trecerea acestora spre ciclul Krebs este o reacţie „neutră” care nu aparţine metabolismului proteic.

Reacţiile de preluare a compuşilor, numiţi clasic, intermediari, în ciclul Krebs, se petrec la nivel mitocondrial.

Teoria simbiozei (Margulis, 1985; vezi pag. 16, 18, 27 — cap 31.) afirmă că o celulă eucariotă anaerobă a preluat o bacterie oxidantă aerobă pentru un metabolism mai activ, superior. Aceasta ar putea fi motivul pentru care ciclul Krebs mitocondrial (mitocondrie fostă bacterie) — pare să fie o cale relativ independentă metabolic?

Ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs)

Principalele căi metabolice duc la acetil CoA, oxalacetat şi alfacetoglutarat, metaboliţi care participă la faza terminală comună oxidărilor tuturor substanţelor. În cursul unei revoluţii a ciclului, o moleculă de acetat este oxidată complet pînă la H_2O şi CO_2. O serie de acizi di- şi tricarboxilici apar, ca etape intermediare. Deoarece fiecare etapă necesită o enzimă specifică (tabelul 33.I), evoluţia finală în ciclul Krebs duce la o mare economie de energie/enzimă.

Din totalul energiei conţinute în alimente, doar 1/3 este eliberată anterior; 2/3 este eliberată în acest ciclu. Aproape fiecare pereche de atomi de H eliberată şi oxidată în H_2O furnizează o cantitate de energie înmagazinată în trei molecule de ATP.

Ciclul este controlat de disponibilitatea de oxalacetat, derivat din glucoliză pe calea acidului piruvic. În lipsa oxalacetatului, acetil CoA se acumulează nepermis, producînd activarea cetogenezei neadecvate. Ciclul este dependent şi de raportul ADP/ATP; cînd creşte raportul, ciclul se activează, cînd scade, mecanismele de reglare impun blocarea căii metabolice energetice comune.

Bilanţul ATP în cursul ciclului acizilor tricarboxilici

Pe lîngă cele trei perechi de atomi de H care, oxidîndu-se, determină sinteza a cîte trei molecule de ATP, una din etape (succinat → fumarat), duce deasemeni la sinteza a două molecule de ATP. La ele se adaugă o moleculă generată de etapa succinil CoA → succinat. În total 12 molecule de fosfor, generate de trecerea prin ciclu a unei singure molecule de acetil-CoA. Deoarece o moleculă de glucoză dă naştere la două molecule de acetil-CoA, iar în cursul glucolizei apar 8 mol ATP, la care se adaugă moleculele generate de etapa piruvat → acetil CoA şi $NADH_2$, rezultă că oxidarea completă (aerobă + anaerobă) a unei molecule de glucoză generează 38 mol ATP.

inv 137380

Tabelul 33.1

Etape în ciclul Krebs

Nr.	Reacție	Substrat	Produs	Enzimă	Observații	Deficit
1.	condensare	acetilCoA + ac. oxalacetic	ac. citric	citratsintetaza	se eliberează CoA—SH	
2.	izomerizare	ac. citric	ac. izocitric	izomeraza (aconitaza)	se formează un compus intermediar, cisaconitic	
3.	oxidare	ac. izocitric	oxalsuccinic	izocitric dehidrogenaza	se formează $NADPH_2$ care transferă H la NAD	
4.	decarboxilare	oxalsuccinic	α-cetoglutaric	oxalsuccinic decarboxilaza	releu important în legătură cu metabolismul aminoacizilor	
5.	decarboxilare	α-cetoglutaric	succinat	α-cetoglutaric decarboxilaza	procesul aduce CoA și ac. lipoic-reacție similară cu decarboxilarea ac. piruvic (p. 87): are loc în 4 etape	vezi insuficiența dehidrogenării ac. piruvic (p. 87)
6.	oxidare (dehidrogenare)	succinic	fumaric	succinat oxidaza	se conservă o legătură macroergică, se formează $FADH_2$	scăderea activității este secundară în distrofia musculară (?) (Parry, 1984)
7.	hidratare	fumaric	malic	fumaraza (fumarat-hidrază)		encefalomiopatie mitocondrială (Zinn, 1986): nanism, hipotonie, moarte sub 1 an, leziuni atît mitosolic cît și citosolice.
8.	oxidare (dehidrogenare)	malic	oxalacetic	malicdehidrogenaza		

Tabelul 33.1

Etape în ciclul Krebs

Nr.	Reacție	Substrat	Produs	Enzimă	Observații	Deficit
1.	condensare	acetilCoA + ac. oxalacetic	ac. citric	citratsintetaza	se eliberează CoA—SH	
2.	izomerizare	ac. citric	ac. izocitric	izomeraza (aconitaza)	se formează un compus intermediar, cisaconitic	
3.	oxidare	ac. izocitric	oxalsuccinic	izocitric dehidrogenaza	se formează $NADPH_2$ care transferă H la NAD	
4.	decarboxilare	oxalsuccinic	α-cetoglutaric	oxalsuccinic decarboxilaza	releu important în legătură cu metabolismul aminoacizilor	
5.	decarboxilare	α-cetoglutaric	succinat	α-cetoglutaric decarboxilaza	procesul aduce CoA și ac. lipoic-reacție similară cu decarboxilarea ac. piruvic (p. 87): are loc în 4 etape	vezi insuficiența dehidrogenării ac. piruvic (p. 87)
6.	oxidare (dehidrogenare)	succinic	fumaric	succinat oxidaza	se conservă o legătură macroergică, se formează $FADH_2$	scăderea activității este secundară în distrofia musculară (?) (Parry, 1984)
7.	hidratare	fumaric	malic	fumaraza (fumarat-hidrază)		encefalomiopatie mitocondrială (Zinn, 1986): nanism, hipotonie, moarte sub 1 an, leziuni atît mitosolic cît și citosolice.
8.	oxidare (dehidrogenare)	malic	oxalacetic	malicdehidrogenaza		

În cazul catabolizării acizilor grași, moleculele de acetilCoA sînt complet oxidate, fiecare moleculă furnizînd 12 mol ATP. Betaoxidarea unui acid gras cu 6 atomi carbon (hexanoic) furnizează 3 molecule acetil CoA, două $NADH_2$ și două $FADH_2$. Cele două molecule de $NADH_2$ determină, prin oxidare, formarea de 6 molecule de ATP ; alte două molecule de ATP provin din oxidarea FAD.

Aceasta înseamnă că oxidarea completă a unui acid gras cu 6 atomi carbon (echivalent glucozei) determină sinteza a 46 molecule ATP în cadrul respirației celulare. Întrucît două molecule ATP sînt consumate pentru inițierea procesului (activarea acidului hexanoic CoA) (vezi și pag. 100) rezultă un beneficiu net de 44 molecule ATP. Oxidarea glucozei furnizează numai 38 molecule. Energogeneza lipidică este deci superioară energogenezei glucidice.

Fosforilarea oxidativă

În cadrul ciclului Krebs are loc formarea a două molecule de $NADH_2$ și a uneia de $FADH_2$. NAD și FAD sînt acceptori ai electronilor obținuți în cadrul ciclului. Pe lîngă electroni, NAD mai are capacitatea de a prelua și un proton (de H) celălalt rămînînd în mediu ;

FAD are capacitatea de a prelua atît electronii cît și protonii hidrogenului.

FAD și NAD sînt primele substanțe ce aparțin „respirației celulare" Procesul de oxidare — adică de acceptare de electroni de către alte structuri ale lanțului este însoțit, deci cuplat cu reducerea elementului ce a cedat electronii, astfel reacțiile din lanțul trecerii electronilor spre oxigen sînt un proces redox.

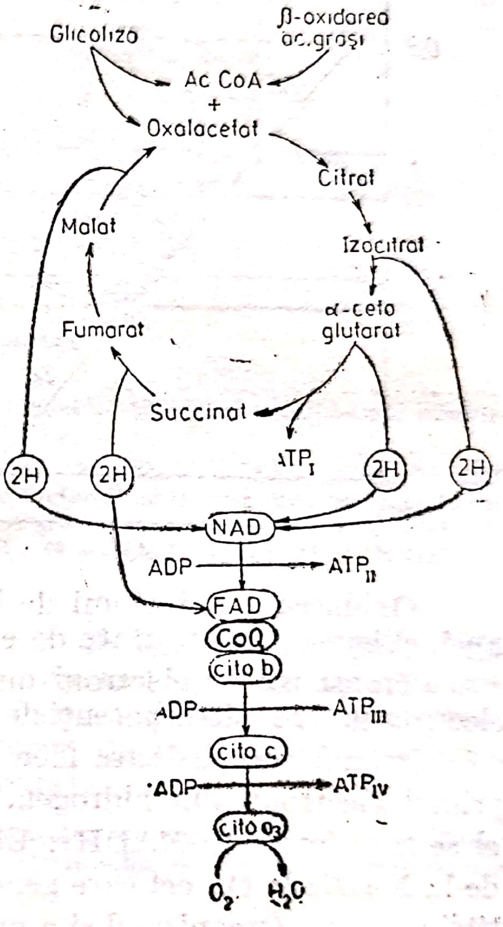


Fig. 33.2. Bilanțul energetic al ciclului Krebs și al fosforilării oxidative (explicații în text).

Acest proces este cuplat cu procesul fosforilării ADP în prezența *Pi*, formînd ATP. Reacția are loc numai de trei ori în cadrul lanțului respirator celular, și este condiționată de energia liberă degajată de electroni la trecerea de pe un substrat mai electronegativ spre unul mai electropozitiv. Cînd trecerea se produce între substraturi între care eliminarea de energie depășește 7000 cal/mol (fig. 33.3) atunci există posibilitatea energodinamică a fosforilării ADP.

Faza oxidativă (redox)

Oxidare înseamnă pierdere de electroni. În procesul respirației celulare, hidrogenul, care pierde $1\ e^-$, se oxidează iar oxigenul, care acceptă $2e^-$, se reduce. Astfel că procesul este în fapt un proces de oxidoreducere; între elementul redus și cel oxidat există o diferență de potențial electric (redox). Cînd diferența dintre potențiale este mare atunci reacția este ireversibilă din punct de vedere termodinamic, și se însoțește de eliberarea masivă de energie (căldură).

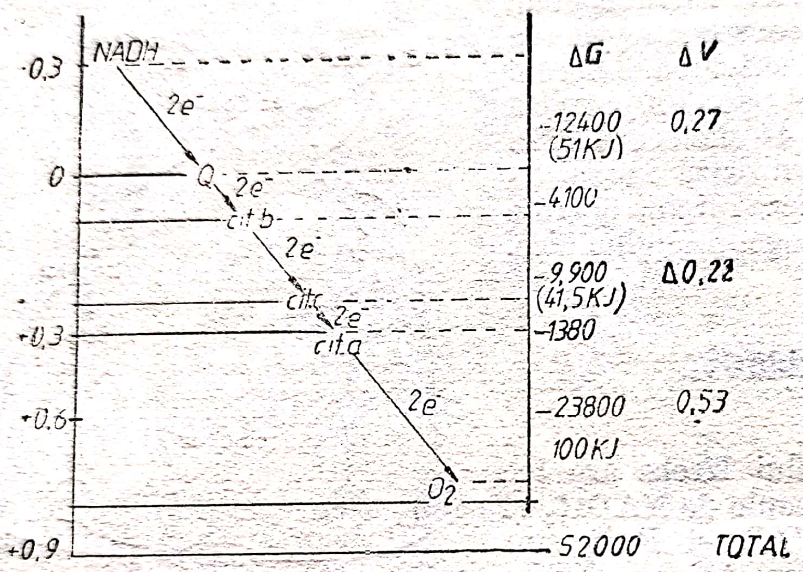


Fig. 33.3. Potențiale redox și ΔG în lanțul respirator celular (la 1 atm și pH 7).

Oxidarea a doi atomi de hidrogen (H_2) cu oxigen, pentru formarea apei, eliberează o cantitate de energie ΔG de aprox. — 52000 cal.

Transferul de electroni nu se poate face decît de la potențiale mai electronegative către potențiale electropozitive (fig. 33.3).

Primul compus care face parte din lanțul respirator, cel care preia primul electronii din hidrogen, este NAD. Prin preluarea a $2\ e^-$ și H^+ el se transformă în $NADH^+$. Ultimul compus este oxigenul. Saltul direct de la NADH la O_2, cel care generează cei — 52000 cal/mol nu este compatibil cu viața. Organismul și-a pus la punct sisteme de eliberare de cantități limitate de energie, de la cea mai electronegativă la cea mai electropozitivă. Aceste substanțe ce se interpun între primul compus cu electroni, și oxigen au fost descrise și funcționează în ceea ce se numește „lanțul respirator al citocromilor''.

1. **NAD** (nicotin-amid-adenin-di-nucleotid) (fig. 33.4) este un piridin nucleotid cu rol de dehidrogenare (este cofactor al unor enzime dehidrogenazice). Factorul activ din structura sa este nicotinamida (vitamina PP). Din H_2, NAD acceptă un hidrogen (un proton și un electron, separați) și încă un electron. Celălalt proton (H^+) rămîne în mediu. În cursul ciclului Krebs, NAD preia hidrogen din etapele: izocitrat → alfa

cetoglutarat, alfacetoglutarat → succinat și malat → oxalacetat. La aceasta se adaugă și H preluat din glucoliză, în etapa 3 fosfogliceroaldehidă → → acid 3 fosfogliceric.

Un rol important în dehidrogenări, dar nu și în cedarea de electroni către citocromii lanțului respirator, îl are NADP (nicotin-amid-adenin-di-nucleotid-fosfat) (fig. 33.4). Prezența P face ca cedarea de H să fie îndrumată spre sinteze de acizi grași sau alți compuși în hidrogen. Totuși NADPH$^+$ are, probabil, capacitatea să transfere electroni către NAD.

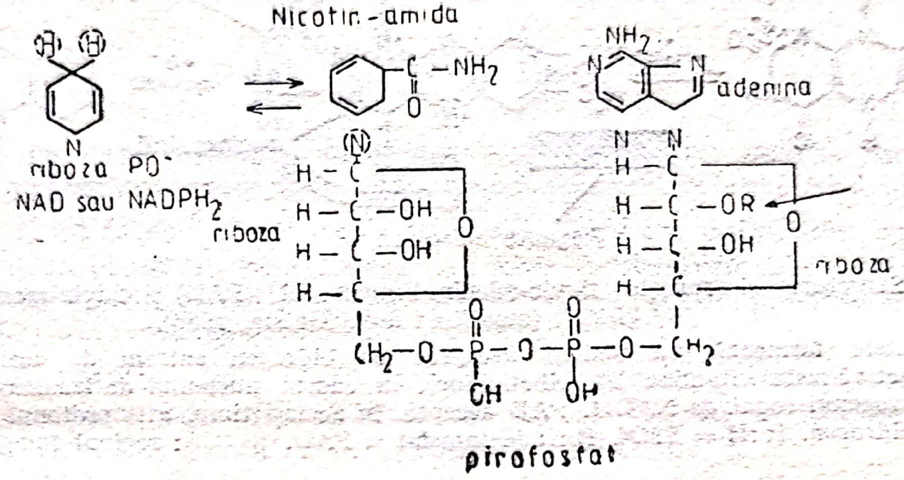


Fig. 33.4. Structura și funcția nicotin-amid-adenin-di-nucleotid (NAD) și nicotin-amid-adenin-di-nucleotid-fosfat (NADP).

NAD intervine în lanțul respirator. NADP intervine în sinteza acizilor grași. Ei sînt piridin nucleotide, cu rol de dehidrogenare, în care cofactorul activ este nicotinamida (vitamina PP). Din H_2, NAD acceptă un H (atît proton cît și electron) și încă un electron. Celălalt proton de hidrogen (H^+) rămîne în mediu. R : H = NAD, R : PO_3H_2 = NADP.

2. FAD (flavin-adenin-di-nucleotid) este un derivat de riboflavină (vitamina B2). Aceasta din urmă îi conferă nucleul activ ce acceptă atît protoni cît și electroni (Ghisla, 1986). Din forma oxidată (fig. 33.5) trece în formă redusă $FADH_2$. FAD preia hidrogen de la NADH$^+$ și, direct, din ciclul Krebs în etapa succinat → fumarat.

Cealaltă flavină, cofactor important în transportul de hidrogen, este FMN (flavin mono-nucleotid) (fig. 33.5.). Rolul ei în transportul electronilor în lanțul respirator pare a fi redus (dacă nu chiar zero).

3. Coenzima Q sau ubiquinona (fig. 33.6) reprezintă intermediarul obligatoriu între primii acceptori de hidrogen (NAD și FAD/FMN) și lanțul citocromilor. Aceste complexe lipidice par a nu fi rigid legate de membrana mitocondrială, ci mai mult libere, flotante (Durand, 1986). Ele posedă un rol important în translocația H$^+$ transmembranară, printr-un mecanism de protonare — deprotonare asimetrică (Lenaz, 1985).

4. Citocromii sînt proteine ce conțin drept cofactori derivați de porfirine (p. 182). Activatorul este reprezentat de Fe. Clasificarea în citocromi a, b, c, d s-a făcut în funcție de conformația porfirinei : a = formilporfirină, b = protoporfirină, c = mezoporfirină, d = dihidroporfirină. (Citocromul d nu participă în lanțul respirator uman). În funcție de proteina cu care se leagă, citocromii au primit cifre (exemplu a_1, a_3, c_1 etc).

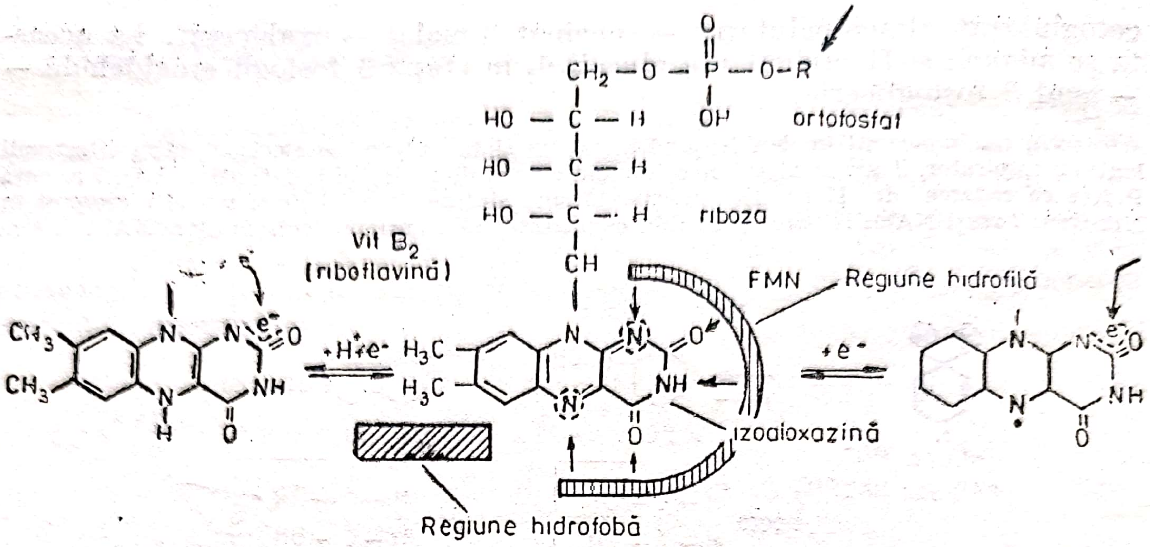

ortofosfat
riboza
Vit B_2 (riboflavină)
FMN
Regiune hidrofilă
+H+e⁻
+e⁻
izoaloxazină
Regiune hidrofobă

Fig. 33.5. Structura și funcția flavin-adenin-di-nucleotid (FAD) și flavin-mono-nucleotid (FMN) (modificat după Ghisla, 1986).

Flavoproteinele formează un sistem acceptor de hidrogen extrem de activ celular. Gruparea activă este vitamina B2 (riboflavina), în cadrul nucleului de izoaloxazină. FAD acceptă hidrogenul cedat de NADH. FAD acceptă, în același timp, atît protonul cît și electronul de hidrogen. R :H = FMN, R : adeninfosfat = FAD. ||||||: regiuni funcționale.

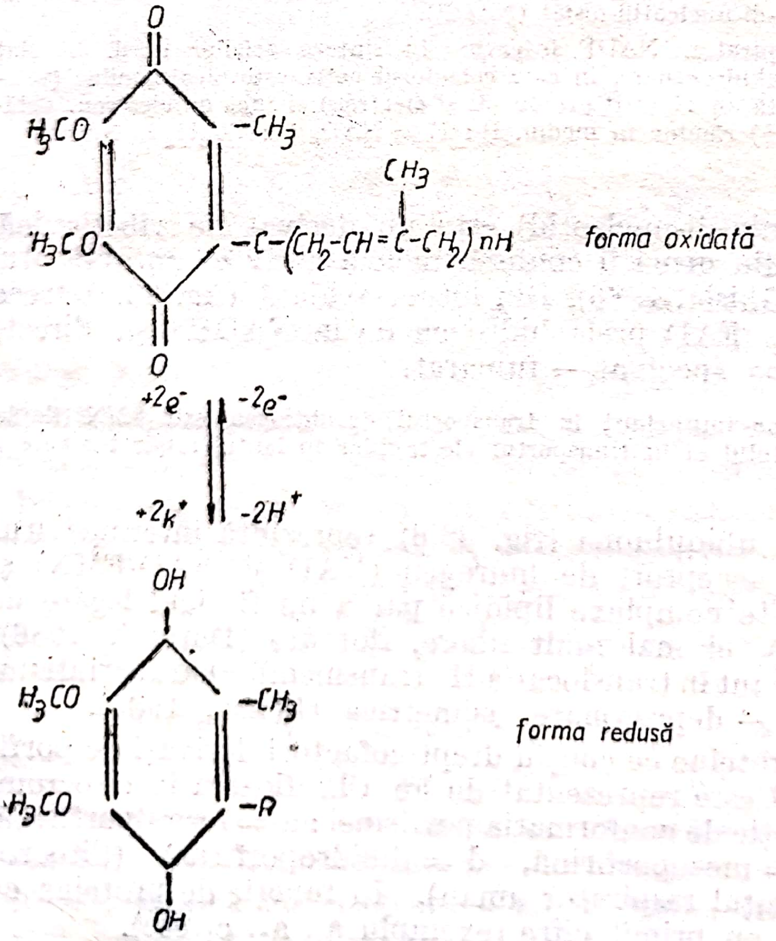

forma oxidată
+2e⁻
-2e⁻
+2H⁺
-2H⁺
forma redusă

Fig. 33.6. Structura coenzimei Q.

Fe^{+3} este cofactorul activ al moleculei citocromului. Citocromii acceptă și transmit numai electroni (protonii de H, H^+, rămîn în mediu).

Reacția are loc, pentru fiecare din citocromi, în același mod: cit. oxidat (Fe^{+3}) + e^- → cit. redus (Fe^{+2}).

Succesiunea lanțului citocromilor este necesară termodinamic pentru pierderea treptată a energiei în ordinea: cit. b → cit. c_1 → cit. a → cit. a_3.

Ultimul citocrom, a_3 cedează electronii oxigenului: cit. a_3 redus (Fe^{+2}) + $\frac{1}{2}O_2$ → cit. a_3 oxidat + O^{-2}_{2}.

Oxigenul, în prezența protonilor de hidrogen din mediu generează apa:

$$_2O_2^{-2} + {}_4H^+ \rightarrow 2H_2O.$$

Enzima care cuplează citocromul a_3 de oxigen poartă numele de citocrom oxidază; ea este foarte complexă (posedă în structura ei și Cu).

Dat fiind faptul că O_2 captează 2 electroni iar citocromii transportă numai cîte un electron, este necesar ca fiecare citocrom să evolueze dublu sau ca cei doi electroni să fie preluați de cîte două lanțuri paralele de același tip de citocromi (procesul nu este încă cunoscut).

Viteza reacției de oxidare în cadrul respirației celulare este dependentă de temperatură: optimă între 36—40°C; dincolo de 40°C se observă încetinirea ritmului oxidativ (a „ritmului metabolic").

Un rol cheie în lanțul respirator al citocromilor îl are complexul cit. bc_1; în imediata vecinătate a acestuia se găsește o proteină bogată în Fe (neheminic) și sulf *(iron sulfur protein*, ISP), care, prin reducerea cit b (și oxidarea coenzimei Q), suferă o transformare conformațională profundă izomerizantă ce permite translocarea protonilor (de H^+) din matricea mitocondrială spre spațiul intermembranar, concomitent cu trecerea normală a electronilor din CoQ → b → c_1.

Faza fosforilantă

Punerea la punct a mecanismelor de captare a energiei generată în oxidarea hidrogenului și formarea apei s-a făcut pe seama fosforilării ADP cu Pi în prezența ATP sintetazei, cu conservarea unei legături macroergice ADP ~P. Din tabelul 31.III reiese că ATP eliberează și deci necesită spre formare o cantitate de minim 7000 cal/mol de energie liberă. Pentru ca să poată apare ATP în cursul procesului de oxidare, ΔG trebuie să depășească această valoare. Ea este depășită la trecerea de la NADH la FAD (— 12400 cal/mol), de la cib. b la cit. c (— 9900 cal/mol) și la trecerea de la cit. a la cit. a_3 (sau oxigen) (— 23800 cal/mol) (fig. 33.3). Se conservă astfel 3 × 7000 = 21000; împărțit la 52000 cal/mol, randamentul este de 40%.

Trebuie adus însă un corectiv. Această valoare ar putea să fie, și in vivo sigur este, mai mare; ea a fost calculată în condiții de laborator, standard, dar organismul are puse la punct sisteme care să absoarbă mai eficient energia eliberată de saltul electronilor, de la un sistem redox la altul. Valoarea ar putea crește cu minim 10%, astfel că randamentul energetic al fosforilării oxidative in vivo depășește 50%.

Cuplarea fazei oxidante cu fosforilarea

Cel mai important element în cadrul procesului de fosforilare este cuplarea cu oxidarea. Mecanismul prin care se realizează acest proces este încă incert. S-au propus mai multe ipoteze:

1. Există un grup de enzime de cuplare (X, Y, Z) pentru fiecare din fosforilări (Lehninger, 1978) care acţionează dependent de eliberarea energiei. Un alt sistem a fost numit *oxysom* sau *principiul intermediarului comun*, care stipulează acelaşi mecanism (fig. 33.7).

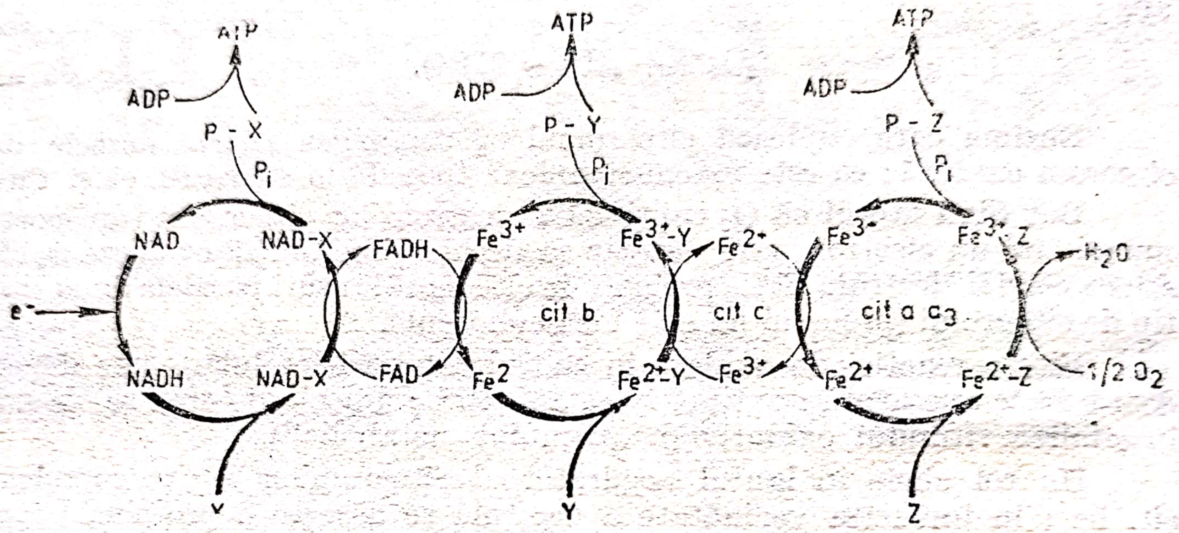

ATP
ADP
P - X
P - Y
P - Z
P_i
NAD
NAD-X
NADH
NAD-X
FADH
FAD
Fe^{3+}
Fe^{3+}-Y
Fe^{2}
Fe^{2+}-Y
Fe^{2+}
Fe^{3+}
Fe^{3+}-Z
Fe^{2+}-Z
cit b
cit c
cit a c_3
H_2O
1/2 O_2
e^-
X
Y
Z

Fig. 33.7. Cuplarea fosforilării cu oxidarea în cadrul teoriei intermediarului comun (x, y, z = enzime de cuplare).

2. Toate elementele lanţului respirator oxidant nu există de sine independent; ele sînt integrate structurii membranei interne mitocondriale, în ceea ce au fost numite complexe oxidante. S-au izolat patru asemenea complexe, formate din molecule proteice complexe (fig. 33.8):

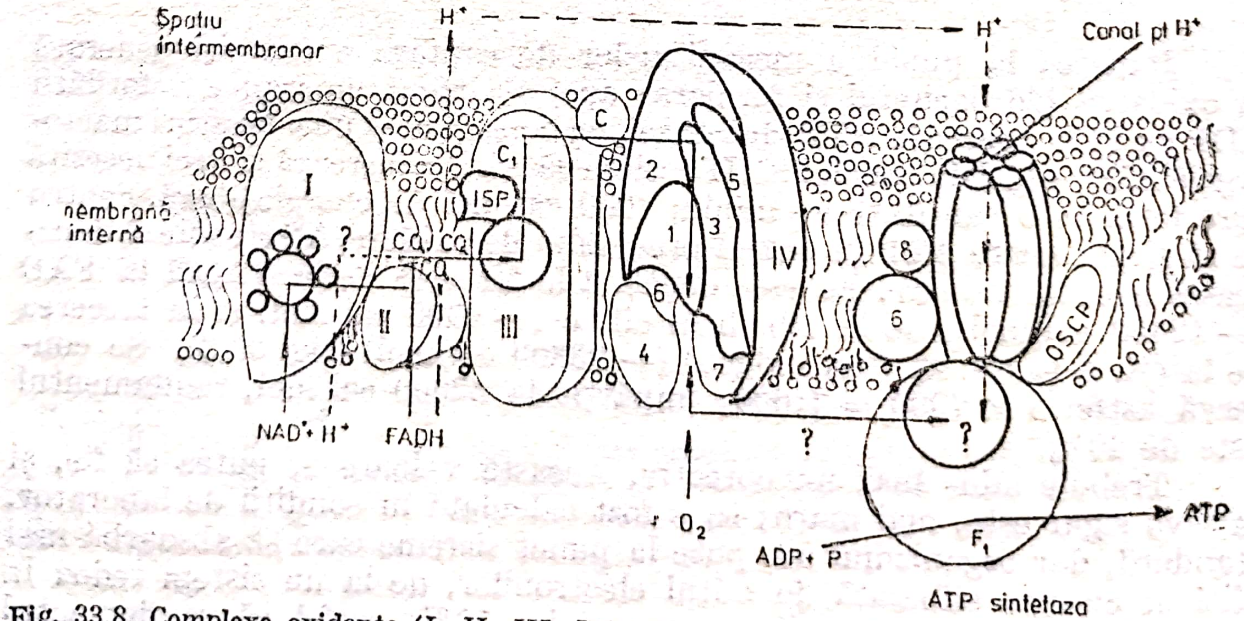

Spaţiu intermembranar
H^+
H^+
Canal pt H^+
membrană internă
I
II
III
IV
C
C_1
ISP
CQ
CQ
1
2
3
4
5
6
7
8
6
OSCP
?
?
?
$NAD^+ + H^+$
FADH
O_2
ADP + P
ATP
F_1
ATP sintetaza

Fig. 33.8. Complexe oxidante (I, II, III, IV) în lanţul respirator. ISP = proteină ce conţine fier şi sulf, C = coenzima Q, ? = probleme controversate, necunoscute.

— complexul I, care conține și NADH,
— complexul II, care conține FAD,
— complexul III, care conține citocromii b și c,
— complexul IV, care conține citocromii a și a_3.

La aceștia se adaugă, cu o oarecare independență (adică nelegată de grup proteic) coenzima Q (ubiquinona).

Locul ATP-sintetazei în cadrul acestor complexe nu este bine lămurit ; deși s-a putut arăta că ea este un alt complex proteic de sine stătător (fig. 33.8) numit complexul V (Scholte, 1988).

Fiecare complex este format din mai multe proteine ; unele au fost identificate și chiar s-a descoperit sediul codificării lor genetice nucleare și mitocondriale. Aproximativ 10% din proteinele mitocondriei sînt sintetizate sub influența DNA mitocondrial ; aprox. 1—2% din bazele nucleare codifică pentru proteine mitocondriale (Durand, 1986).

Modificarea conformațională a acestor proteine, la trecerea electronilor ar putea genera intermediarii macroergici (Cananău, 1979). Argumentul cel mai utilizat pentru susținerea acestei teorii este schimbarea morfologică reversibilă mitocondrială în cazul scăderii aportului de O_2 (fenomenul reversibil de „balonizare mitocondrială").

3. Cu toate că mecanismele intime ale cuplării oxidării cu fosforilarea nu sînt încă de ajuns de bine lămurite, cert este că acest fenomen se petrece la nivelul *cristelor* mitocondriale, mai exact la nivelul capului și tijei pieselor elementare mitocondriale : distrugerea lor prin mijloace mecanice (răsucire), uree sau tripsină abolește fosforilarea, fără a afecta transportul normal electronic (Coleman, 1980).

Analiza enzimatică a funcționalității acestor elemente din structura mitocondriei a dus la izolarea unei ATP-aze, inițial numită F_1—ATP-aza (Coleman, 1980). Cercetări ulterioare au stabilit faptul că există două grupe enzimatice, una legată de cap, alta de tijă, numite F_1, respectiv F_0 ; este evident că complexul F_1—F_0 ATP-aza este ATP-sintetaza. (Fiecare grup enzimatic conține cel puțin 5 complexe moleculare cu Gm variind între 7500 și 60000 daltoni, (vezi in Coleman, 1980).

Trecerea ATP din mitocondrie în citoplasmă și trecerea din citoplasmă în matricea mitocondrială a ADP se face prin intermediul unui sistem de transport de nucleotide numit adenin-nucleotid carrier. Disponibilitatea de ADP este un element important pentru producerea ATP (Scholte, 1988).

ATP-sintetaza posedă o structură complexă, de canal pentru protonii ce se găsesc între membranele internă și externă. Trecerea acestora (H^+) prin structurile ATP-sintetazei este un proces cheie pentru formarea legăturilor macroergice. Dovedirea existenței unei astfel de structuri vine în sprijinul teoriei cuplării chimico-osmotice a oxidării cu fosforilarea ; un element principal în susținerea teoriei este existența unui gradient de pH diferit între matricea și spațiul intermembranar mitocondriale.

Expulzarea protonilor în spațiul intermembranar mitocondrial pare a fi realizată de trei sisteme de pompe specifice, care ar putea fi ipoteticele sedii de cuplare a oxidării cu fosforilarea.

Reglare. Cuplarea oxidării cu fosforilarea este sub influența :
— unui *raport adecvat simpatic/parasimpatic.* Se afirmă că parasimpaticul are o activitate crescută în obezitate. Cu toate acestea, cercetări moderne par a nega rolul vagului și chiar al insulinei (ca hormon al fazei anabolice)

în declanşarea obezităţii. La nivelul tesutului adipos brun (un important sediu al decuplării P/O) rolul sistemului este precumpănitor. Se pare că ţesutul nu posedă fibre parasimpatice (Dulloo, 1984, 1986).

— *reglajului hormonal*: catecolaminele (noradrenalina), tiroxina decuplează fosforilarea de oxidare, avînd prin aceasta un important rol termogenetic; aceşti hormoni par a activa o enzimă de decuplare (Bligh, 1986); acţiunea catecolaminelor în sensul termogenezei este la nivelul receptorial, $\beta_1 > \beta_2$. De curînd un al treilea grup de receptori β (β_3) a fost descris (Arch, 1984) la nivelul ţesutului adipos brun; stimularea unor asemenea receptori are efect antiobezitate.

Fenomenul decuplării fosforilării de oxidare a fost studiat mai ales la nivelul ţesutului adipos brun, considerat ca responsabil de creşterea termogenezei (nonmusculare) (70%) (Nicholls, 1984, Himms-Hagen, 1984). Elementul morfopatologic generat de probabila decuplare prin stimularea termogenezei este hipertrofierea acestui ţesut, cu creşterea numărului şi a dimensiunilor mitocondriale ale celulelor lui. Din punct de vedere strict fiziologic hipertrofierea acestui ţesut se produce experimental în două situaţii: stimulare la rece şi ingestie de alimente. Ingestia de alimente este unul din cei mai importanţi stimuli pentru decuplarea fosforilării de oxidare, de creştere a eliberării de temperatură şi de consumare a energiilor din organism. Reglarea acestui fenomen nu este bine precizată (Nicholls, 1984, Himms-Hagen, 1984).

Raportul energetic oxidativ în organism

(M. SARAGEA, D. PEREŢIANU)

Urmarea fosforilării oxidative este obţinerea de energie (ATP, legături macroergice), pentru diferitele procese biologice: sinteze, osmoză, electricitate, bioluminiscenţă. Randamentul reacţiei este de aproximativ 50%, ceea ce sugerează că restul energiei generate de lanţul energetic electronic disipează, ca energie degradată, sub formă de căldură. Cantitatea de căldură eliberată de un ţesut este urmarea activităţii ţesutului respectiv pe linie oxidativă.

Din punct de vedere energetic metabolismul unui organism viu este rezultanta activităţilor ţesuturilor componente în relaţie cu ansamblul organizării lui şi se exprimă frecvent în Kcal (tabelul 33.II).

Tabelul 33.II

Cheltuiala de calorii în funcţie de activitate

	Kcal
Pentru viaţa sedentară	900—1200
Pentru activitate uşoară (funcţionari)	1200—1400
Pentru activitate moderată (mecanici)	1400—1800
Pentru muncă grea	1800—4500
Pentru muncă foarte grea (turnători, cosaşi)	5000—5500

Astfel activitatea metabolică poate fi discutată în funcţie de: activitatea tisulară, mărimea corpului, metabolismul bazal şi activitatea dinamică specifică

Activitatea tisulară

Ea este cuantificată prin consumul de oxigen (=ritm metabolic) (tabelul 33. III). Ţesuturile cu activitate funcţională redusă au în genere un ritm metabolic scăzut; această constatare este valabilă şi pentru ţesuturi în repaus (glande, muşchi în inactivitate).

Tabelul 33.III

Consumul de oxigen al diferitelor țesuturi

Țesut	QO_2*	Țesut	QO_2
Cortex cerebral	12	Plămîn	8
Substanță albă creier	6	Mucoasă intestinală	12
Retină	30	Glanda submaxilară	12
Hipofiză	12	Eritrocite	0,6
Corticosuprarenală	25	Leucocite	9
Medulosuprarenală (cobai)	8	Trombocite	7
Timus	5	Cartilaj	0,5
Tiroidă (cobai)	8	Țesut conjunctiv	1
Testicul	10	Țesut gras**	0,5
Pancreas	4	Mușchi striat ***	7—40
Ficat	13	Mușchi neted	4
Splină	12	Miocard	18

* $QO_2 = \mu l\ O_2$ consumat/mg țesut uscat × 60 min
** greutate uscată (extract eteric)
*** valoare dependentă de tipul alb/roșu al mușchiului.

Din acest punct de vedere organismul poate fi compartimentat în 4 componente cu ritmuri metabolice (oxidative) diferite:

— masa activă (alipidică, *lean body mass* *);
— grăsimea (țesutul adipos alb), mai puțin activă ca prima;
— lichidele corporale, suport pentru schimburi;
— mineralele, din care cea mai importantă parte localizată în schelet.

Deoarece masa activă are un conținut constant de apă, chiar la specii animale diferite (cca 73,2%), prin determinarea apei totale a organismului, se pot deduce atît procentul acesteia cît și volumul țesutului adipos alb în organism: % lipide = 100 % apă/0,732.

La un individ normoponderal apa totală reprezintă cca 58—60% din greutatea corpului, lipidele 20%, iar solidele 20% (minerale, proteine; din minerale, 7% reprezintă scheletul).

Consumul bazal de O_2 poate fi raportat cu mare precizie la masa activă (alipidică) a organismului, sediul principal al oxidărilor biologice. Țesutul adipos, deși important din punct de vedere metabolic, ca țesut de stocaj energetic și de eliberare de energie disponibilă, acizi grași, glicerol, nu participă la oxidările, arderile, acestor compuși decît într-o măsură extrem de redusă.

Faptul că hidratarea organismului este diferit realizată și că țesutul adipos este slab hidratat (numai 20 % din adipocit este apă), face ca conținutul total de apă al unui obez să difere în funcție de cantitatea de lipide, deci de greutate. Folosind apa, calcule extrapolante nu se pot face nici în caz de deshidratări sau denutriție (de exemplu în cazul edemului de foame).

Determinarea masei active și a grăsimii se mai poate face și prin:

— estimarea cantității de izotop radioactiv ^{40}K, prezent constant într-o proporție fixă (0,0118%) din totalul K; astfel se poate deduce K total, masa activă avînd în genere un conținut potasic constant de circa 68 mmol/Kg, K intracelular fiind de 120 mmol/Kg;

— alte formule indirecte de calcul; astfel masa „slabă" a corpului ar fi (vezi în Robuschi, 1987) pentru bărbați: (79,5 — 0,24 × G — 0,15 × A) × G/73,2 iar pentru femei (69,8 — 0,26 × G — 0,12 × A) × G/73, 2, în care *G* reprezintă greutatea în Kg iar *A* reprezintă vîrsta în ani.

---

* Incluzînd și țesutul adipos brun, cca 1—2% din greutatea corpului (Dulloo, 1986, Himms — Hagen, 1984).

Mărimea corpului

Diferența în consumul de O_2 al speciilor de diferite mărimi nu se poate explica pe baza diferenței în consumul de O_2 al diferitelor țesuturi componente. Deși, în general, țesuturile speciilor mari au un metabolism ceva mai scăzut, diferențele între QO_2 ale creierului, rinichilor, splinei și plămînilor acestora, față de cele ale speciilor mici, sînt relativ reduse. Ele par să rezide, în primul rînd, în ritmul metabolic diferit al musculaturii în stare de repaus (tabelul 33.IV).

Tabelul 33.IV

Pierderea de calorii musculare la diferite specii

Greutatea (kg)		kcalorii	
		pe kg	pe m² supr. corp.
Porc	128	19,1	1078
Om	64,3	32,1	1042
Șoarece	0,018	654	1188

Există o relație inversă între talia organismului și dinamica spontană a contracțiilor musculare : foarte vie, la animalele mici, mai lentă la cele mari. O asemenea relație este evidentă și în cazul marilor obezi, față de indivizii slab constituțional.

Cu alte cuvinte, cu cît un organism este mai mic (adică cu cît raportul dintre suprafață și greutate este mai mare), cu atît este mai mare costul de menținere pe unitatea de greutate. De exemplu, necesitatea de energie pentru menținere, exprimată în Kcal/zi/g de N (azot) corporal, este 1 pentru un om adult, 3 pentru copil , 3 pentru cîine, 15 pentru șoarece, 17 pentru vrabie și 20—60 pentru bacterie.

Așadar deși între animal și om există diferențe marcante în raportul dintre suprafața lor corporală și căldura produsă, pierderea cantitativă de căldură pe m² de suprafață corporală, este asemănătoare. Un animal mic (șoarece), pentru că are o suprafață corporală foarte mare în raport cu greutatea sa, și deoarece produce aceeași cantitate de căldură pe unitatea de suprafață corporală, trebuie să genereze mai multă căldură pe unitatea de greutate corporală ca un animal mai mare.

Faptul că suprafața corporală raportată la greutate scade proporțional cu creșterea greutății, explică, probabil, de ce metabolismul bazal scade, pe unitatea de greutate, paralel cu creșterea greutății corporale. Se explică și de ce metabolismul pe unitatea de greutate este mai mare la animalele mici (de exemplu, la canar este de 25 ori mai mare ca la bovine). Așadar, la homeoterme, producția bazală de căldură pe unitatea de greutate scade paralel cu creșterea în greutate.

Un individ de 2 m înălțime, la o creștere ponderală de la 65 la 105 kg (+ 61%) are o creștere a suprafeței corporale de numai 22% (de la 1,97 la 2,41 m²) (tabelul 33.V). Concomitent raportul greutate/suprafață crește de la 33 la 43,5.

Tabelul 33.V

Suprafaţa mijlocie (în m²) a unui subiect după talie şi greutate

Talie (cm)	Greutate (kg)												
	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
200			1,84	1,91	1,97	2,03	3,09	2,15	2,21	2,26	2,31	2,36	2,41
195		1,73	1,80	1,87	1,93	1,99	2,05	2,11	2,17	2,22	2,27	2,32	2,37
190	1,63	1,70	1,77	1,84	1,90	1,96	2,02	2,08	2,13	2,18	2,23	2,28	2,33
185	1,60	1,67	1,74	1,80	1,86	1,92	1,98	2,04	2,09	2,14	2,19	2,24	2,29
180	1,57	1,64	1,71	1,77	1,83	1,89	1,95	2,00	2,05	2,10	2,15	2,20	2,25
175	1,53	1,60	1,67	1,73	1,79	1,85	1,91	1,96	2,01	2,06	2,11	2,16	2,21
170	1,50	1,57	1,63	1,69	1,75	1,81	1,86	1,91	1,96	2,01	2,06	2,11	
165	1,47	1,54	1,60	1,66	1,72	1,78	1,83	1,88	1,93	1,98	2,03	2,07	
160	1,44	1,50	1,56	1,62	1,68	1,73	1,78	1,83	1,88	1,93	1,98		
155	1,40	1,46	1,52	1,58	1,64	1,69	1,74	1,79	1,84	1,89			
150	1,36	1,42	1,48	1,54	1,60	1,65	1,70	1,75	1,80				
145	1,33	1,39	1,45	1,51	1,56	1,61	1,66	1,71					
140	1,30	1,36	1,42	1,47	1,52	1,57							
135	1,26	1,32	1,38	1,43									
130	1,23	1,29	1,35	1,40									
125	1,20	1,26	1,31	1,36									
120	1,16	1,22	1,27	—									

Deoarece ritmul de răcire (termoliza) al unui corp este proporţional cu aria suprafeţei, pierderea de căldură pe unitatea de greutate scade paralel cu creşterea în greutate. Consumul de oxigen şi pierderea de căldură sînt, aşadar, proporţionale cu suprafaţa („legea suprafeţei"). Există o interrelaţie între suprafaţă, pe de o parte, şi ritmul respiraţiei şi contracţiei miocardului, fluxul sanguin şi transportul de O_2, pe de alta. Deoarece debitul de sînge, de care depinde aportul de O_2 la ţesuturi, depinde, la rîndul lui, de diametrul vaselor, iar suprafaţa de secţiune a acestora este proporţională cu suprafaţa corporală, apare evidentă relaţia dintre consumul de O_2 şi suprafaţa corpului.

Cu toate acestea, majoritatea bioenergeticienilor sînt de acord cu concepţia că termogeneza nu ar fi determinată de viteza eliminării de căldură (termoliza). Astfel, s-a observat că metabolismul cobailor, deşi este proporţional cu aria suprafeţei lor, se menţine la aceleaşi valori, chiar cînd animalele erau ţinute la 30°C, adică la o temperatură în care apar dificultăţi în eliminarea căldurii. S-a confirmat (vezi în Saragea, 1982) acelaşi fenomen şi la om : indivizi aşezaţi în băi calde (35—38°C) nu-şi reduc metabolismul de bază, cum ar fi de aşteptat , dacă deperdiţia de căldură la nivelul suprafeţei corporale ar fi determinanta ritmului metabolic general.

Metabolismul bazal

Metabolismul de bază (MB) reprezintă consumul de energie al unui individ în repaus fizic şi psihic (dar nu în somn , în care consumul energetic scade cu 10% faţă de valoarea MB), la cel puţin 14 ore după ultima masă şi la cel puţin 24 ore după ultima ingestie de proteine (vezi p. 215), în condiţii de neutralitate termică (circa 20—21°C) Exprimat pe m² (suprafaţa corporală), MB este de aproximativ 37—40 Kcal/oră.

Cheltuielile energetice reprezentate de MB însumează necesarul menţinerii funcţiilor „vitale" : respiraţie (travaliul muşchilor respiratori), circulaţie (travaliul miocardului şi tonusul vascular), tonusul muşchilor scheletici (involuntar) şi travaliul osmotic renal. La ele se adaugă restul costului energetic al proceselor biochimice ce au loc în toate ţesuturile: oxidări biologice, carboxilări, decarboxilări fosforilări, hidrolizări, dezaminări şi transaminări. Raportul între păstrarea energetică a funcţiilor vitale faţă de restul proceselor biochimice organice este de 1/3 (sau 25 faţă de 75 %).

Deşi unele procese sînt endergonice, MB nu reprezintă complet energia folosită pentru satisfacerea acestora; MB reprezintă astfel numai pierderi parţial utile.

Determinarea MB a fost folosită ca tehnică indirectă pentru stabilirea valorii energetice consumate de organism în diferite situaţii. Multiple afecţiuni determină creşterea sau scăderea importantă a MB (tabelul 33. VI); astfel că această metodă şi-a pierdut total din valoarea diagnostică sau de urmărire a terapiei.

Tabelul 33.VI

Modificări ale metabolismului bazal (modificat după Ursu, 1987, Saragea, 1982)

Creştere:

— emotivitate exagerată (poate creşte cu 30—80 %), anxietate
— abuzul caloric anterior testării (consum de lux)
— viaţa în climat rece
— muncă fizică intensă
— sarcină (se insumează şi MB al fătului)
— droguri: cafeina, adrenalina, tiroxina, benzedrina, fenitoin, salicilaţi, efedrină.
— fumatul
— alcoolul
— reacţia febrilă (creşte cu 13 % pentru fiecare centigrad)
— boli endocrine: hipertiroidism, acromegalie, feocromocitom, sindrom Cushing, diabet insipid
— boli cardiovasculare: HTA, insuficienţă cardiacă, stenoză arotică, coarctaţie de aortă
— boli pulmonare: astm bronşic, emfizem pulmonar
— boli hematologice: anemie severă, policitemie, leucemii
— tumori maligne
— bolie neurologice: boala Parkinson

Scădere:

— boli endocrine: hipotiroidism, boala Addison, hipogonadism, hipopituitarism
— deficit caloric durabil (scade cu 39 %/săptămînă)
— vîrsta (prin scădere a masei musculare)
— femei (prin acelaşi mecanism (vezi şi tabelul 33.VII)
— edeme importante
— obezitate (scade prin faptul că ţesutul adipos are o rată de oxidare mai mică, nu scade prin ,,hipotiroidism'')
— anorexia nervoasă, malnutriţie, inaniţie,
— sedative

Tabelul 33.VII

Producţia calorică de bază/m²/zi (Kcal)

Vîrsta	Bărbaţi	Femei
10—12	1236	1200
12—14	1200	1116
14—16	1104	1032
16—18	1032	960
18—20	984	912
20—30	948	888
30—40	948	876
40—50	924	864
50—60	900	840
60—70	876	816

Acțiunea dinamică specifică

ADS este cantitatea de calorii cu care crește MB, după ingestia recentă de alimente. Reprezintă pierderea de energie sub formă de căldură, în procesul conversiei alimentelor în metaboliți utilizabili de către țesuturi. Ea este mare pentru protide (pînă la 30%), Fenomenul se explică prin creșterea metabolismului în procesele de dezaminare oxidativă a aminoacizilor și ureogeneză hepatică. ADS este mai mică pentru glucide și lipide : 6—10% respectiv 2—5%.

Așadar, organismul în condiții bazale nu-și poate menține echilibrul energetic, deci greutatea, cu o rație alimentară egală cu valoarea calorică a MB. În cazul ingestiei de amestecuri alimentare, cum se întîmplă obișnuit, ADS totală nu este egală cu suma efectelor dinamice specifice separate ale alimentelor componente. Ea este, în medie, 20—30% din cheltuielile calorice de bază. ADS durează circa 3 ore după masă.

*

Determinarea cheltuielii de energie se poate face fie direct, prin măsurarea cantității de căldură degajată (calorimetrie directă), fie indirect, prin măsurarea consumului de O_2 (calorimetrie indirectă). Este esențial ca în cursul determinării să existe condiții constante (repaus motor, neutralitate termică, perioadă extradigestivă), în care organismul să nu prezinte variații în ritmul metabolic. Numai în aceste condiții pierderile termice corespund căldurii produse prin arderea substratelor oxidate.

Deoarece la procesul generator de căldură participă nu numai O_2 ci și factori nutritivi calorigeni și deoarece între cantitatea de energie produsă de organism și cantitatea de substanțe consumate există o relație de proporționalitate, cantitatea de energie degajată poate fi indirect determinată și prin cercetarea cantității de alimente metabolizate („bilanț alimentar"), cu condiția să nu apară variații în starea de nutriție.

Oxidările reprezintă principala sursă de energie a organismului și de aceea proporționalitatea directă dintre volumul de O_2 consumat și cantitatea de energie degajată a fost folosită în practică pentru determinarea MB și general.

Condiția acestei determinări este cunoașterea *coeficientului caloric al oxigenului*, adică al cantității de căldură ce se dagajă în organism, cînd se consumă 1 litru O_2 la 0° și 760 mm pres. atmosferică (tabelul 33.VIII) :

Tabelul 33.VIII

Coeficientul caloric al O_2

1 g	ml O_2	ml CO_2	QR	kcalorii	Coef. cal.O_2
glucide	828,8	828,8	1	4,1	5,047
lipide	2 019,2	1 427,3	0,7	9,4	4,686
protide	966,1	781,7	0,8	4,3	4,600

Pentru determinarea cantității de energie produse trebuie să se cunoască natura substanțelor la a căror ardere a fost utilizat O_2. Aceasta este indicată de raportul CO_2/O_2 (coeficientul respirator, QR). De exemplu, combustia unei molecule-gram de glucoză necesită 6 molecule-gram de O_2, pentru a produce 686 kcal și 6 molecule-gram de CO_2. Deci QR pentru glucide este $\frac{6}{6} = 1$. Mult mai sărace în O_2 și mai bogate în H, moleculele de acizi grași vor avea un consum de O_2 mai mare ca glucoza și un QR subunitar.

---

* Unii cercetători propun formule de calcul indirect pentru consumul și necesarul de calorii ; de exemplu energia pierdută ideal pentru o femeie ar fi 655 + (9,6 W) + (1,8 H) — — (4,7A), iar pentru un bărbat 66 + (13,7W) + (5H) — (6,8A), unde W = greutatea, în Kg, H = înălțimea în cm și A = vîrsta (în ani).

În organism, chiar în condiții bazale, se consumă un amestec de protide, lipide și glucide. De aceea trebuie stabilit *QR nonproteic* pe baza dozării cantității de N urinar, din care se află cantitatea de protide consumate. Scăzînd cantitățile de O_2 consumat și CO_2 degajat de oxidarea cantității respective de protide, din totalul O_2 consumat și al CO_2 degajat se poate afla cîtul respirator nonproteic.

FIZIOPATOLOGIA FOSFORILĂRII OXIDATIVE

Respirația celulară are două aspecte : oxidarea și fosforilarea. Modificările acesteia se pot produce la nivelul unuia sau altuia din cele două componente. Sînt situații cînd pot fi disociate mecanisme fiziopatologice ce acționează strict la anumite nivele ; în alte situații nu se poate observa o atare disociere.

Modificări ale transferului de electroni (ale oxidării) (tabelul 33.IX)

Tabelul 33.IX

Defecte ale lanțului respirator (blocări ale oxidării) (sursa : Scholte, 1988)

Defecte la nivelul complexului I : deficit de NADH—Co Q reductază
- deficit în legătura Fe—S
- sindroame riboflavin pozitive (răspund la terapia cu Vit. B2)
- forma de deficit cu NADH cu K_m crescut

Defecte la nivelul Co Q — tulburări ale legării de proteinele mitocondriale
- forma ce răspunde la terapia Co Q

Defecte la nivelul complexului III

Deficit de ubiquinol-cit c reductază
- deficit cit b
- deficit de cit c_1
- deficit legături Fe—S
- deficit complex cit $b—c_1$
- deficit complex b-Fe-S

Deficit de cit c oxidază
- forme letale
- sindrom Menkes
- forme benigne reversibile

Deficite complexe la nivelul complexului I, III, IV

deficit NADH—Co Q reductază + cit bc_1
deficit cit b— cit aa_3
deficit NADH—Co Q reductază + cit c_1 + cit aa_3
deficit NADH—Co Q reductaza + cit bc_1, c, aa_3

Transferul electronilor nu poate fi alterat decît prin blocare. Cel mai frecvent astfel de tulburări fiziopatologice pot fi evidențiate după administrarea de toxice, droguri sau alte substanțe (medicamente, coloranți) ; rar se pot observa sindroame ereditare sau congenitale — probabil incompatibile cu viața.

Modificări la nivelul NAD. Scăderea nivelului de NAD a fost semnalată în deficitul de vitamină B6 , boli pelagroide și pelagră (Robin, 1984). Deficitul poate apare și prin scindarea NAD prin toxina difterică ; din reacție este eliberată fracțiunea ADP-riboză care este transferată într-o regiune lîngă situsul activ al transferazei II, pe care o blochează.

Modificări la nivelul FAD. S-a dovedit că amitalul are capacitatea de a interfera transmiterea electronică între FAD și CoQ ; la acest nivel acționează și rotenon-ul substanță extrem de toxică (extrasă dintr-o plantă din America de Sud) folosită ca insecticid.

Deficitul în transportul electronilor la nivelul flavinproteinelor este bănuit a apare în sarcozinemia tip II (p. 146) sau acidemia glutamică (p. 160). Aceset boli se manifestă prin letargie postnatală a noului născut, vomă, comă cu acidoză. Frecvent asociază miros multiplu prin tulburările oxidării și acumulării de acizi grași.

Blocarea FMN → CoQ poate fi realizată și de piericidină (Cananău, 1979) antibiotic cu structură CoQ-like.

Modificări la nivelul citocromului b au fost descrise la nivelul unor neutrofile în anumite boli cu granulomatoză septică ; în această afecțiune se observă lipsa cit. b.

Blocarea trecerii electronilor dinspre cit. b spre cit. c (fără a putea fi precizat sediul exact al leziunii) pare a fi generată de administrarea de antimicina A, antibiotic extras din Streptomyces griseus.

Modificări la nivelul complexului bc_1. Diciclohexilcarbodiimid-ul (DCCD) și antimicina A blochează translocarea protonilor printr-un mecanism incomplet lămurit (Lenaz, 1985), dar fără a bloca trecerea electronilor pe citocromi. Se pare că structura cea mai afectată este proteina numită ISP (vezi p. 207).

Modificări ale acțiunii citocrom oxidazei. Scăderea brutală a funcționalității acestei enzime se produce după administrare de *cianuri sau acid cianhidric*. Citocromii reduși se acumulează în amonte de blocaj, nu vor mai fi oxidați, astfel întreg lanțul respirator va fi afuncțional. Cianurile sînt droguri extrem de puternice și nu pot fi neutralizate decît de Na-tiosulfat și Na-nitrit (Flink, 1985).

Blocarea citocromilor, în special a citocrom oxidazei se realizează și prin *monooxid de carbon* (CO). Fenomenul apare evident la concentrații foarte mari ale CO astfel că un sindrom acut clinic nu este posibil de obținut prin acest mecanism (cel de blocare citocromială), știut fiind faptul că CO acționează în primul rînd la nivelul transportului de oxigen, la nivelul hemoglobinei. Dar un sindrom cronic de intoxicație cu CO, manifestat prin tulburări neurologice, poate apare prin blocarea citocrom oxidazei ; sindromul cronic pare a fi produs mai ales prin acest mecanism (Robin, 1984).

Blocarea regenerării citocromiale, prin *cloramfenicol* a fost descris în cadrul intoxicației acute cu acest antibiotic (Robin 1984) ; prin blocarea sintezei proteice mitocondriale, cloramfenicolul scade nivelul de enzime capabile să participe în lanțul electronilor de transport.

Alte substanțe (antibiotice mai ales) au capacitatea de a interfera cu lanțul respirator, prin acțiune la nivel (sigur) mitocondrial dar mecanism încă incert : oligomicina, azidele, antracilatul, derivații de gramicidină, alameticina, antractiligenina, aurovertina, monoactina, rutamicina (numele au fost românizate) (Miura, 1974).

Modificări ale cuplării fosforilării cu oxidarea

Acest topic nu a fost descris pînă acum în nici un tratat de fiziopatologie sau biochimie. Dar modalitatea de abordare a lui este uşor de înţeles în cadrul procesului fiziologic de cuplare.

Cuplarea fosforilării cu oxidarea la nivel mitocondrial poate fi alterată în două sensuri (tabelul 33.X) :

Tabelul 33.X

Defecte în transducerea energiei

Deficit ATP sintetaza

Deficit de carrier adeninnucleotid
— inhibare prin acetil-CoA
— inhibare prin anticorpi antimitocondriali

Defecte de cuplare

— sindrom Luft
— forma benignă fără hipermetabolism

Defecte ale pompelor de protoni la nivelul complexelor I şi III

Defecte ale mitocondriogenezei.

— scăderea cuplării cu fosforilarea, rezultînd mai multă energie disipată în mediu, crescînd elaborarea de căldură; şi

— creşterea cuplării cu oxidarea, rezultînd mai multă energie acumulată în legăturile fosfat macroergice, fapt ce are repercusiuni asupra depozitelor energetice ale organismului : acestea nu se mai consumă.

Scăderea cuplării fosforilării cu oxidarea

Acest fenomen fiziopatologic implică folosirea depozitelor organismului pentru supleerea cu energie şi creşterea clinică a temperaturii (*termogenesis imperfecta*), fenomen ce duce la scăderea greutăţii corpului. La aceasta se adaugă creşterea ingestiei de material hidrogen (creşterea apetitului — polifagie neeconomică) şi oxigenului (polipnee).

Mecanismul scăderii cuplării fosforilării de oxidare este în esenţă un mecanism de decuplare (sau necuplare) care presupune alterarea sau interferarea cu mecanismul de *proton capacitor* (Rottenberg, 1986; fig. 33.9.)

Factori ce pot decupla fosforilarea de oxidare sînt :

— tiroxina : hipertiroidismul reprezintă o situaţie clasică de decuplare P/O;

— acizii graşi cu lanţ scurt : aceştia apar frecvent în acidemiile organice (vezi p. 145, 152) şi în cetoze;

— salicilaţii (Flink, 1985) : administrarea intempestivă poate genera alcaloză respiratorie, acidoză metabolică şi moarte;

— cel mai tipic sindrom de modificare a cuplării oxidării de fosforilare este *sindromul Luft* sau hipermetabolismul muscular scheletic. În acest sindrom creşte consumul de oxigen, termogeneza este accelerată şi creşte pierderea de căldură. Ca mecanism compensator, organismul creşte

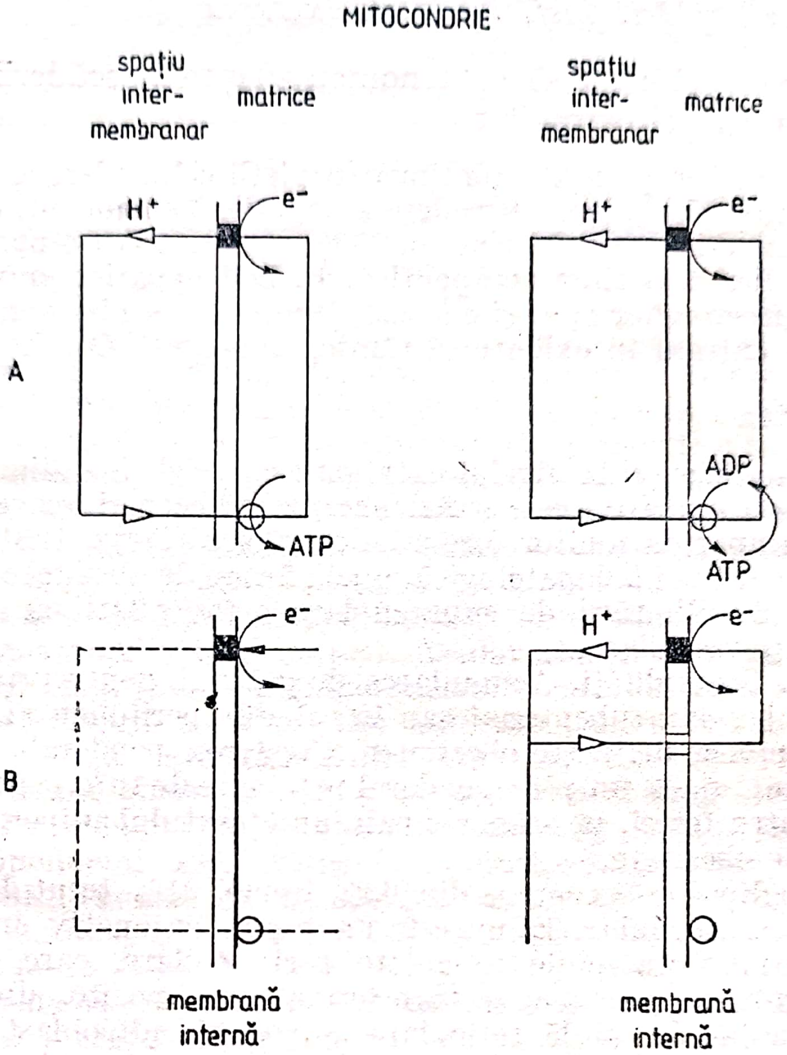

MITOCONDRIE
spaţiu inter-membranar
matrice
spaţiu inter-membranar
matrice
H⁺
e⁻
H⁺
e⁻
A
C
ADP
ATP
ATP
e⁻
H⁺
e⁻
B
D
membrană internă
membrană internă

Fig. 33.9. Modificări legate de pompa energetică.

A. mitocondrie normală: lanţul electronilor şi pompa protonică funcţionează adecvat; se permite astfel canalelor de protoni din ATP sintetază să participe la fosforilarea ADP cu înmagazinarea energiei într-o legătură macroergică a ATP.

B. hidroliza rapidă a ATP cu formarea neadecvată, în cantităţi mari a ADP.

C. modificarea lanţului de electroni şi/sau a pompei protonice; mecanism observabil la anumite plante carnivore care distrug prada prin căldură.

D. şunt al intrării protonilor în matricea mitocondrială; nu se formează ATP, sau ATP format nu înmagazinează energia uzuală. Acest şunt este realizat de către o proteină numită de decuplare, de 32 KD (Nicholls, 1984); prin acest mecanism se pierde energie în mediu şi se generează căldură. Ţesutul în care se produce acest mecanism este ţesutul adipos brun.

■ = lanţul electronilor; ○ = ATP sintetaza

debitul cardiac, ventilaţia. Morfopatologic, se evidenţiază creşterea primară a mitocondriilor. Tratamentul este cu cloramfenicol, antibiotic cunoscut a bloca proteinogeneza mitocondrială (Robin, 1984).

— alţi agenţi : 2,4 dinitrofenol, dicumarol (Lehninger, 1978).

Creşterea cuplării fosforilării cu oxidarea

Creşterea cuplării P/O ca fenomen adaptativ scăderii concentraţiei citocromilor

Acest mecanism permite continuarea vieţii celulei lezate în condiţii relativ echilibrate din punct de vedere energetic. Fenomenul, deşi a fost descris doar experimental (Morimoto, 1986) pare a avea o mare importanţă fiziopatologică şi chiar terapeutică. În boli hepatice grave, în care concentraţia citocromilor a, a_3 şi c a fost alterată, mecanisme încă obscure fac ca energia extrasă în oxidare să rămînă constantă (Morimoto, 1986).

Obezitatea

Creşterea eficienţei la nivelul extragerii energiei (din alimentaţie) în cursul fosforilării oxidative este astăzi mecanismul cel mai frecvent amintit ca probabil în apariţia multor forme de obezitate (Felig, 1981, Nicholls, 1984). Pe această bază fiziopatologică, unele forme de obezitate pot fi studiate în cadrul tulburării de supracuplare a fosforilării cu oxidarea la nivelul respiraţiei celulare.

Definire. Generalităţi. Acumularea de grăsimi neutre (trigliceride) în ţesutul celular lax subcutanat sau în cel din peritoneu şi din jurul unor organe interne defineşte obezitatea. Creşterea ponderală este simptomul dominant, şi, la un plus ponderal mai mare de 10% pentru bărbaţi şi de 20% pentru femei, pe seama expansiunii ţesutului adipos, se impune diagnosticul de obezitate.

Ţesutul adipos este compus din 62% lipide, 24% ţesut de susţinere şi 14% lichid extracelular. El nu este un ţesut conjunctiv încărcat cu grăsimi, ci provine din celule reticulare perivasculare, care se încarcă progresiv cu grăsime pentru a se transforma în adipocite, după ce au trecut prin stadiile de celulă reticulară adipogenă, adipoblast şi preadipocit.

Este sigur că din punct de vedere evoluţionist, capacitatea de expansiune a ţesutului adipos a jucat un rol esenţial în supravieţuirea omului ca specie, permiţînd rezistenţa la lungile perioade de carenţă alimentară care caracterizau viaţa primitivă cu resurse alimentare precare. Transformarea glucozei în acizi graşi reprezintă un important mecanism de creştere, a densităţii calorice a rezervelor stocate. Glucoza în soluţie izotonă cîntăreşte circa 5 g/kcal; cînd este polimerizată în glicogen, greutatea se reduce la 580 mg/cal. Convertită în trigliceride, greutatea/calorie se reduce la 125 mg, ceea ce permite un stocaj energetic extrem de eficient.

În societăţile evoluate, abundenţa alimentară şi cruţarea de eforturi fizice mari, prin mecanizare şi automatizare favorizează expansiunea ţesutului adipos. Aceasta explică frecvenţa de 25—50% a obezităţii de diferite grade în ţările şi oraşele cu standard economic ridicat. În jur de 20% respectiv 40% din femei mănîncă peste 3000 respectiv peste 2500 kcal pe zi (Thomas, 1992). În ultimele decenii obezitatea a început să fie considerată un factor de risc vital, deoarece apariţia majorităţii bolilor degenerative cu frecvenţă în creştere, este în mod evident favorizată de surplusul ponderal.

Factori genetici în obezitate. Dominată de pozitivarea balanţei energetice, etiologia obezităţii nu se poate rezuma la *abuz alimentar* şi *sedentarism*. Observaţia clinică şi experimentală demonstrează că nu oricine devine obez, chiar în condiţiile favorizante menţionate. Există aşadar o *predispoziţie* la acumularea de ţesut adipos.

Aceasta este determinată genetic, ca şi celelalte caractere somatice înălţime, dezvoltare musculară, culoarea părului etc). Existenţa familiilor de obezi, densitatea mai mare a obezității la descendenții cuplulor de obezi, față de cuplurile în care obezitatea apare monoparental sau față de descendenții cuplurilor ortoponderale, pledează mai curînd pentru o ereditate de constituție și nu de obiceiuri alimentare.

Studiul „celularității" țesutului adipos a furnizat încă un argument în favoarea unei eredități de somatotip: numărul celulelor adipoase din stratul subcutanat pe unitatea de suprafață microscopică ar fi superior în obezitatea moștenită față de cea dobîndită, în care, în schimb, dimensiunile adipocitelor par mai mari prin încărcarea maximă cu lipide.

Constatarea că frecvența obezității este mai mare printre descendenții mamelor obeze (Stunkard, 1986) decît la descendenții taților obezi sugerează existența unor factori favorizanți congenitali extraereditari (Elsas, 1985). Există într-adevăr un determinism intrauterin al obezității fetale, consecință probabilă a creșterii concentrației plasmatice a glucozei și acizilor grași nestratificați în circulația placentară. Caracteristic majorității obezelor în cursul sarcinii, aceste creșteri ale glicemiei și lipacidemiei neesterificate induc la făt hiperplazia betainsulară și expansiunea țesutului adipos.

Experimental, supraalimentarea șobolanilor imediat după naștere duce la expansiunea țesutului adipos datorită unui număr total de adipocite superior martorilor hrăniți normal. Așadar abuzul alimentar precoce, sau echivalentul lui intrauterin (hiperglicemie maternă) tind să determine o celularitate crescută a depozitelor adipoase pentru restul vieții. Efectiv, macrosomia fetală, datorită mai ales țesutului adipos observată la descendenții din mame obeze, le reduce șansele de a se menține la o greutate normală, din moment ce, în absența macrosomiei 71% din descendenți rămîn ortoponderali față de numai 29% dintre macrosomi.

Recent (Thomas, 1992) s-a arătat că HLA C4 este marker al obezității familiale; HLA B 35 induce dezechilibru în C4. Se pare că și persoanele cu HLA B 18 au risc pentru obezitate.

Fiziopatologie. Procesele fiziopatologice din obezitate sînt extrem de complexe și presupun:

— îndreptarea rezervelor energetice spre depozite;

— acțiuni hormonale ale țesutului adipos în sensul hiperestrogenismului și hiperinsulinismului cu diferite urmări clinice;

— modificări ale mecanicii organismului.

Tabelul 33.XI

Factori patogenici în obezitate (hipertrofia adipoasă)

(Sursa: Thomas, 1992; Bierman, 1985)

Depuneri lipide excesive:
- creșterea ingestiei alimentare (hipefagie, tulburări de comportament alimentar)
- leziuni hipotalamice; scade componenta senzorială
- hiperplazie adipocit; implicat fibroblast growth factor
- creșterea activității lipoproteinlipazei (vezi p. 126)

Scăderea mobilizării lipidice:
- scăderea hormonilor lipolitici; scade CGRP
- scăderea acțiunii hormonale la nivel de adipocit
- tulburări de inervație simpatico-parasimpatică

Scăderea utilizării lipidelor:
- vîrstă
- tulburări de oxidare celulară
- tulburări de termogeneză; crescută prin CRH crescut; scăzută prin defect simpatic
- inactivitate (sedentarism)

Aceste trei mari categorii de fenomene au fost considerate cînd factori patogenici (tabelul 33 XI), cînd urmarea instalării obezității. Se pare că ei reprezintă în primă instanță urmările obezității, dar, că, prin închiderea unui cerc vicios, în evoluție, pot deveni factori primari. Greutatea cercetătorului și a terapeutului este aceea de a descoperi veriga care a deschis cercul.

Cauzele metabolice de obezitate sînt dependente de modul cum se extrage și folosește energia obținută în fosforilare.

Creșterea eficienței în extragerea energiei în reacția de cuplare P/O. Prin reglarea intrinsecă metabolică, creșterea cantității de ATP blochează căile catabolice, astfel că depozitele energetice (triacilglicerol, glicogen) vor fi protejate. Printre argumentele pentru acest mecanism pledează :

— scăderea pierderii de căldură, mai ales a celei pierdută prin activitate musculară (scade QO_2 muscular) la pacienții obezi (și în experimente (vezi în Saragea, 1982) și prin afectarea țesutului adipos brun. La obezi morfologia țesutului de bază în „termogeneza netremurătoare" este anormală (Himms-Hagen, 1984) ; aceasta sugerează creșterea fosforilării (Nicholls, 1984), prin probabila pierdere a proteinei de decuplare P/O (Nicholls, 1984).

— experimentul Vermont (Himms-Hagen 1984) : voluntari au fost supuși unui regim strict controlat alimentar hipercaloric și energetic. Ei s-au îngrășat diferit față de obezi. S-a observat că pentru menținerea obezității la valoarea atinsă era necesar un consum mai mare de alimente (1800 *vs* 1200 kcal/m²). Acest fapt sugerează că bolnavii cu obezitate spontană prezintă o mai mare eficiență în a capta energie.

Creșterea eficienței la nivelul folosirii energiei ; urmarea este scăderea necesarului de calorii. Faptul este strîns corelat cu cel de la primul punct (ele pot fi privite dialectic : fețe ale aceluiași unic proces). În experimente s-a observat că, pentru a sintetiza mai mult colagen, țesuturi ale obezilor au nevoie de mai puțină energie ca celule de la normali.

Cei doi factori amintiți mai sus sînt *factorii primari* în cadrul generării obezității.

La ei se adaugă *factori secundari*, care imprimă energiei captate un drum spre depozite (vezi și modificarea raportului lipoliză/lipogeneză, p. 109) :

Stimularea șuntului preferențial al energiei metabolice spre căile lipidoformatoare ; de exemplu la unele linii de șoareci *ob/ob* se observă creșterea secreției glucagonului și secundar hiperinsulinism (vezi și Perețianu, 1985). Efectele metabolice ale modificării acestui raport se răsfrîng la nivelul metabolic printr-o încorporare mai marcată a acetatului (acetilCoA) în lipide și nu în trecerea sa spre consum, în ciclul Krebs ; fenomenul apare chiar în post absolut. Dar această modificare poate fi considerată secundară, pentru că nu ar apare dacă o tulburare primară de hiperextragere de energie nu ar opera la nivelul fosforilării oxidative.

Inhibarea utilizării energiei stocate (vezi și defecte ale lipolizei, p. 107) ; situații particulare pentru această categorie fiziopatologică ar putea fi :

— lipsa ATP-azei dependentă de pompa Na/K tiroxin-dependentă ; în acest caz administrarea de hormoni tiroidieni nu are efect. Fenomenul a fost observat pe anumite linii de șoareci *ob/ob* ;

— scăderea sistemului simpatic și predominanța parasimpaticului, sau pe plan hormonal creșterea acțiunii insulinei și scăderea acțiunii glucagonului și adrenalinei (de altfel *hiperinsulinismul organic este singura cauză endocrină veritabilă de obezitate*).

Un fapt surprinzător, care arată că cele mai multe forme de obezitate nu sînt dependente de acțiunea reglatoare hormonală liză/geneză de triacilgliceroli (trigliceride), este observația paradoxală că, în unele forme de obezitate, hidroliza glicerofosfatului (vezi și p. 99) (care ar trebui să fie scăzută) este crescută. Aceasta sugerează că în obezitate activitatea lipazei hormonodependente (vezi și p. 99, 124) este crescută. S-au izolat chiar familii de obezi cu această tulburare, adică cu hiperglicerolizä.

*

Existența a numeroși factori metabolici pe seama cărora s-a pus apariția obezității (precum și multitudinea de forme clinice tipoconstituționale sub care ea apare) arată că aceasta nu este o boală cu țesut adipos în exces ci un sindrom. Cu siguranță că noi cercetări și o mai adecvată analiză fiziopatologică vor putea încadra diferitele forme de obezitate în categorii mai riguroase, cu criterii fiziopatologice metabolice mai adecvate, depinzînd de mecanismul de producere.

Dacă s-ar considera numai momentele cibernetice din sistemul informațional al energiei (fig. 33.10), atunci alterarea oricărei verigi poate declanșa forme diferite de obezitate:

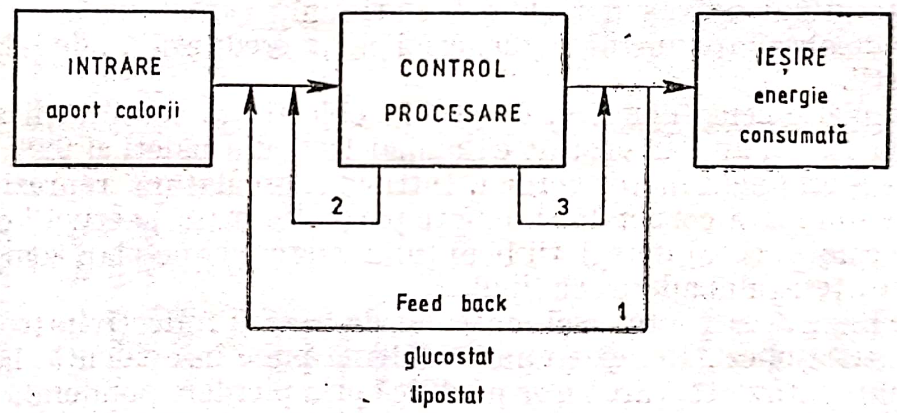


Fig. 33.10. Reglarea în fluxul informațional energetic.

Obezitate prin alterarea ingestiei: modificări comportamentale. În cadrul acestui mecanism pot fi discutate raporturile care există între hiperfagie (mai ales cea din sindromade hipotalamice) și termogeneză (ca factor antiobezitate): este de mult dovedit că leziuni experimentale și clinice (inclusiv infecțioase) ale hipotalamusului pot genera obezitate. În multe din aceste condiții s-a observat de asemeni și scăderea funcționalității țesutului adipos brun (Himms-Hagen, 1984): răspunsul la ingestia de alimente este deficitar în timp ce răspunsul la frig este normal. S-ar părea că modificările de la nivelul țesutului generator de căldură netremurătoare este secundar alterat, printr-un mecanism care presupune alterări ale unora din factorii de control, mai ales cei legați de sistemul noradrenalinic afectat de hipotalamopatie.

Obezitate prin alterarea consumului: sedentarism.

Obezitate prin alterarea legăturii feed back a glucostatului și lipostatului. În cadrul acestui mecanism pot fi incluse date care sugerează că semnalele ce ajung la hipotalamus (median, prin compusul Y; Thomas, 1992), pentru a fi integrate în sistemul de control al energiei cheltuite, sînt deficitare sau prost interpretate ; este cazul liniilor pure de şoareci *fa/fa* (Himms-Hagen, 1984).

Aspecte clinice. Este admis cu certitudine că formele evident şi imediat observabile (precoce) de obezitate caracterizează obezitatea de toată viaţa (*lifelong obesity*) iar cele aparent neereditare caracterizează obezitatea cu debut la vîrsta adultă (*adult onset obesity*) (Bierman, 1985).

Prima formă se caracterizează prin hiperplazia ţesutului adipos, care generază creşterea în greutate a corpului $>175\%$; a doua apare prin hipertrofia adipocitului. În acest sens se ştie că organismul uman este supus modificărilor morfologice în cursul vieţii. Astfel că necesarul de calorii (pentru menţinerea metabolismului bazal) scade cu 43 Kcal/m^2/ decadă pentru bărbat şi 27 Kcal/m^2/decadă pentru femeie, sugerînd că, în cursul vieţii creşte eficienţa extragerii de energie. Cauza este necunoscută.

Studiul *evoluţiei* obezităţii a arătat că hiperfagia este totdeauna prezentă în *faza dinamică*, de constituire a obezităţii. Cînd constanta ponderală atinge un anumit plafon, progresia obezităţii se opreşte în *faza statică*. În aceasta din urmă, surplusul ponderal se menţine cu un aport caloric „normal”.

La aceasta contribuie mecanisme adaptative, de conservare a integrităţii ţesutului adipos dar şi sedentarismul, caracteristic majorităţii tipurilor de obezitate umană : „diencefalică”, „ereditară”, „de laborator”, „de aport”.

Tehnici cinematografice, de studiu obiectiv al motilităţii spontane a obezilor tineri, au demonstrat că numai 18% din băieţi şi 22% din fete au un comportament motor normal. Întrucît musculatura reprezintă circa jumătate din masa corporală şi o mare parte din masa „activă” consumatoare de calorii, ecoul dereglării bilanţului energetic, pe plan somatic, este încărcarea ţesutului adipos cu lipide.

Pe lîngă aceasta, tonusul muscular de bază şi reflectivitatea, par a fi mai reduse la obezi. Reflexograma achiliană pune în evidenţă, la obezi, o reactivitate întîrziată, care nu se modifică prin pierdere ponderală. Aceasta pare a însemna că ea nu constituie o consecinţă a obezităţii ci o caracteristică fundamentală a ei.

În problema obezităţii umane şi a pozitivării bilanţului energetic trebuie avute în vedere particularităţile temperamentale şi de comportament ale obezului : în genere flegmatic, sedentar, introvertit. La antipodul acestui tip temperamental se găsesc indivizii slab constituţional : hiperreactivi, mobili, extrovertiţi gata să participe la stimulii vieţii prin punerea în tensiune a maselor musculare şi cu descărcări de adrenalină, fenomen cu efect lipolitic de negativare a bilanţului energetic.

Corelaţii obezitate — endocrinologie. Încercările de a identifica o dereglare endocrină, care să explice apariţia obezităţii prin alt mecanism decît codificarea bilanţului energetic, nu au avut succes.

Trei exemple de obezitate „endogenă”, „endocrină” ilustrează această concluzie :

Diabetul zaharat al adultului este aproape constant precedat de o „fază” de obezitate. Patogenia bolii nu încalcă legile termodinamicii : surplusul de ţesut adipos se constituie şi în acest caz, pe seama unui aport

Tabelul 33.XII

Modificări hormonale în obezitate

Hormon	Nivel bazal	Capacitate de creștere post stimulare	Turn-over metabolic	Sensibilitatea organului țintă	Observații
Insulina	normal	crescută post-glucoză (oGTT)	normal	scăzută nr. receptori	
Glucagon	normal	normal, scăzut	?	?	
GH	normal	scăzută	crescut (Thomas, 1992)	scăzută, ?	obezii cu înălțimea scăzută se maturează mai repede
T4	normal	normal	scăzut	crescută, ?	vezi cap. 13
T3	scăzut	scăzut	scăzut	normal, ?	
rT3	crescut	crescut	?	?	
TSH	normal	scăzut la F normal la B	?	normal, ?	
Estrogeni (F)	crescut	crescut	scăzut	scăzut, ?	tulb. ciclu menstrual crește tranformarea E→T scade SBG crește producția
Testosteron (B)	scăzut	?	crescut	scăzut, ?	
FSH	crescut	crescut	?	scăzut	
Cortizolemie	normal	scăzută	crescut	crescută	crește atît producția cît și metabolizarea
Androgeni CSR	scăzut	scăzut	?	?	
ACTH	normal	normal	?	normal	CRH este crescut
Renina	scăzut	scăzut	?	normal	
Angiotensina	scăzută	scăzută	?	?	
Aldosteronul	scăzut	scăzut	scăzut	crescut	obezitatea asociază frecvent HTA
PTH	scăzut	scăzut	crescut	crescut	
Adrenalina/	normal	scăzut?			
Noradrenalina	scăzut		?	scăzută	
Prolactina	normal	scăzută	?	?	|
CGRP	scăzut	?	?	?	CGRP și CT inhibă priza alimentară (Thomas, 1992)

CGRP = calcitonin (CT) — gene related peptide.

caloric excedentar, în raport cu consumul energetic. Acest exces alimentar duce la apariția sau întreține un „hiperinsulinism de antrenament alimentar", consecință directă a abuzului alimentar, mai ales glucidic. El poate, în cele din urmă, epuiza insulino-secreția. Viciul endopancreatic apare, așadar, mai curînd ca o consecință decît ca o cauză a obezității.

În sindromul Cushing obezitatea apare simptomatic. Există, în aceste cazuri, hipersecreție de cortizol. Unul din principalele efecte ale acestui hormon este rezistența la insulină, ceea ce impune celulelor beta insulare un efort secretor suplimentar. Deoarece insulina are binecunoscute efecte lipogenetice, s-ar putea atribui captării crescute de glucoză de către țesutul adipos (în dauna altor țesuturi — exemplu, centrii diencefalici), stimularea secundară a apetitului. Efectiv, sînt cunoscute efectele orexigene ale cortizolului și se știe că obezitatea nu apare în corticoterapia prelungită dacă se limitează aportul alimentar.

Obezitatea puerperală. Într-un foarte mare număr de cazuri, obezitatea apare la femei în cursul ultimelor luni de sarcină, pe un teren endocrin sensibil modificat. Aceasta determină, chiar în condiții normale, creșterea depozitelor adipoase cu circa 4 kg. Concentrația insulinei plasmatice crește, iar secreția de insulină, după stimulare (glucoză, tolbutamid) este de 2—3 ori mai importantă decît la femeile negravide.

Hiperinsulinismul gestațional este urmarea hipertrofiei și neoformării de insule pancreatice, încă de la începutul sarcinii. Polikinezia și macrokinezia insulară apar la rîndul lor ca reacție la creșterea concentrației plasmatice de estrogeni, progesteron și cortizol, hormoni care tind să diminue utilizarea periferică a glucozei. La acest din urmă efect poate contribui și creșterea concentrației plasmatice de hormon placentar lactogen. Spre sfîrșitul sarcinii acest hormon atinge valori de 1000 superioare „rudei" sale hipofizare, GH.

Modificările endocrine enumerate au efect stimulant asupra apetitului de unde binecunoscuta polifagie din sarcină. Aceasta se combină adesea cu tendința spontană de evitare a eforturilor fizice, factor esențial în apariția obezității.

Efecte ale obezității asupra sistemului endocrin (tabelul 33.XII) pot fi puse pe seama :

— numărului sau dimensiunilor adipocitelor ; celulele grase intervin în mod anormal în echilibrul hormonal al organismului ;

— modificărilor de structură a compartimentelor metabolice ale organismului (p. 211), prin scăderea relativă a masei active, prin o nouă repartizare a apei în organism, modificarea fluxurilor renale, hepatice, cerebrale etc.

Aceste efecte sînt secundare, dar ele pot închide anumite cercuri metabolice, ce fac ca aprecierea fiziopatologică să fie dificilă iar terapia anumitor forme să fie, dacă nu eficientă, cel puțin discutabilă.

BIBLIOGRAFIE

ARCH R. S., AINSWORTH A. T., CAWTHORNE M. A., PIERCY V., SENNIT M. V., THODY V. E., WILSON C., WILSON S., *Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for antiobesity drugs.* Nature, 1984, 309 : 163—165.

BIERMAN E. L., *Obesity.*, in Wyngaarden B., Smith L. A., Jr., (eds.), *Cecil Textbook of Medicine.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1985, pp 1191—1197.

CAPITOLUL 34

Fiziopatologia echilibrului hidroelectrolitic

HORIA I. URSU

> Iară fata împăratului Roş... toarnă apă moartă, să stea sîngele şi să se prindă pielea, apoi îl stropeşte cu apă vie, şi atunci Harap-Alb îndată învie...
>
> I. Creangă. Povestea lui Harap-Alb.

ECHILIBRUL HIDROELECTROLITIC

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

Structura compartimentală a apei

Apa îndeplineşte în organism următoarele roluri :
- structural;
- de solvent pentru compuşi organici şi anorganici;
- de mediu optim pentru reacţiile biochimice;
- de transport al substanţelor anabolice şi catabolice.

În acelaşi timp, lichidul mediului intern realizează legătura între diversele celule şi organe ale organismului şi dintre organism, ca un tot unitar, şi ambianţa înconjurătoare.

Apa totală şi electroliţii pe care mediul intern îi conţine în soluţie sînt repartizaţi în sectoare şi compartimente separate între ele pe de o parte, prin membrane celulare şi, pe de altă parte, prin membrane capilare. Acestea, deşi asigură menţinerea anumitor diferenţe în constituţia chimică şi electrolitică a diferitelor sectoare şi compartimente, permit realizarea unor schimburi permanente şi foarte intense între ele (fig. 34.1).

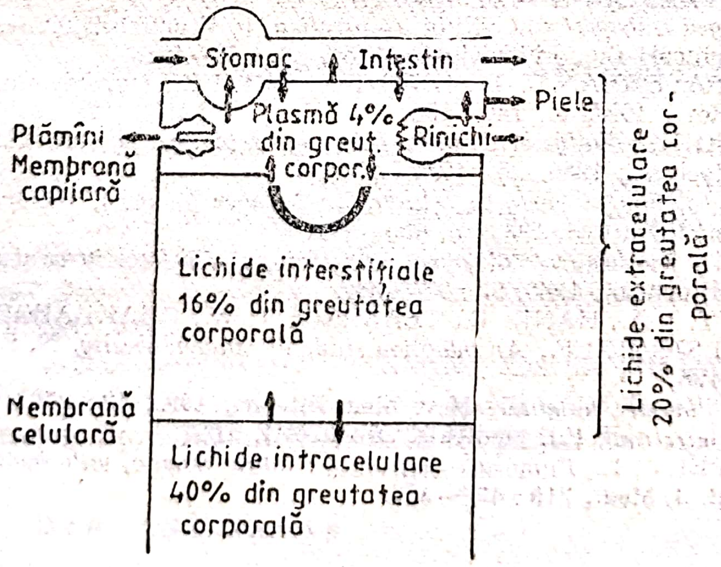

Stomac
Intestin
Piele
Plasmă 4% din greut. corpor.
Rinichi
Plămîni
Membrană capilară
Lichide interstiţiale 16% din greutatea corporală
Membrană celulară
Lichide intracelulare 40% din greutatea corporală
Lichide extracelulare 20% din greutatea corporală

Fig. 34.1. Reprezentarea grafică a principalelor sectoare şi compartimente hidrice.

Apa totală poate fi măsurată intracelular şi extracelular cu ajutorul substanţelor care difuzează rapid şi uniform în ambele sectoare lichidiene (antipirina, apa grea etc). Ea reprezintă la bărbatul adult 50–70% din greutatea corporală (în medie 60%), la femeia adultă 44—65% (în medie 50%), la noul născut în medie 75%, iar la vîrsta de 5 ani ajunge la 65% din greutatea corporală.

De reținut că:

— după 50 ani, cantitatea apei libere începe să scadă, în special prin scăderea apei intracelulare;

— proporția de apă totală este în funcție de gradul de adipozitate: grăsimea conține cantități mai mici de apă (sub 30%) comparativ cu celelalte structuri ale organismului. De aceea, adolescenții au o cantitate de apă cu 17% mai mică decît adolescentele, iar obezii o cantitate de apă mai mică (raportată la greutatea corporală) decît normoponderalii, ceea ce explică rezistența scăzută a obezilor la deshidratare; la aceeași greutate, la un obez apa reprezintă 43%, iar la un normoponderal 70% din greutatea corporală. Raportată la masa corporală „slabă" (țesuturi lipsite de grăsime), cantitatea lichidelor totale ale organismului are valori remarcabil de constante: 72% la adult și 82% la nou-născut.

Apa totală este repartizată în două sectoare principale: celular și extracelular (tabelul 34.1).

Tabelul 34.1

Valorile sectoarelor și compartimentelor hidrice la adult și nou-născut exprimate în procente din greutatea corporală

Apa de organism	Bărbat	Femeie	Nou-născut
Apa totală	50—70	45—65	75
Sector celular	40	30	35
Sector extracelular:	20	20	40
— comp. intravascular	4	4	4
— comp. interstițial	16	16	35
— comp. transcelular	1,5	1,5	
— comp. din țesutul conj. dens (cartilaje, oase)	10	10	

Apa celulară se găsește (fig. 34.2) în citoplasmă, nucleu, mitocondrii și lizozomi. Ea reprezintă aproximativ 40% din greutatea corporală. Cea mai mare cantitate de apă intracelulară se află sub formă de molecule izolate (monomeri); în cantitate mai mică sub formă de agregate moleculare mari și în cantitate infimă sub formă disociată în ioni H^+ și OH^-. Apa intracelulară este „liberă" și „legată" de macromolecule; spre deosebire de prima (apă liberă), cea „legată" nu este mobilizabilă sub influența forțelor osmotice.

Apa extracelulară este separată de cea celulară prin membranele celulare; cantitatea ei se determină cu ajutorul unor substanțe care difuzează rapid prin membranele capilare, dar nu prin cele celulare (tiocianat de sodiu, manitol, inulină etc.). La adult, apa extracelulară reprezintă aproximativ 20% din greutatea corporală iar la nou-născut 40%. Ea este împărțită în mai multe compartimente: intravascular și interstițial, pe de o parte, și transcelular, la care se adaugă apa din țesutul conjunctiv dens (cartilaje și oase), pe de altă parte.

1. **Compartimentul intravascular** conține plasma sanguină și limfa. Acestea reprezintă atît la adult cît și la nou-născut aproximativ 5% din greutatea corporală; cantitatea lor poate fi determinată fie cu ajutorul unor substanțe colorate (albastru Evans, roșu de Congo etc.), fie cu ajutorul albuminei marcate cu ^{131}I (RISA). Primele, injectate intravenos, se leagă de proteinele plasmei și apoi se omogenizează în toată masa de lichid circulant fără a putea străbate membrana capilară.

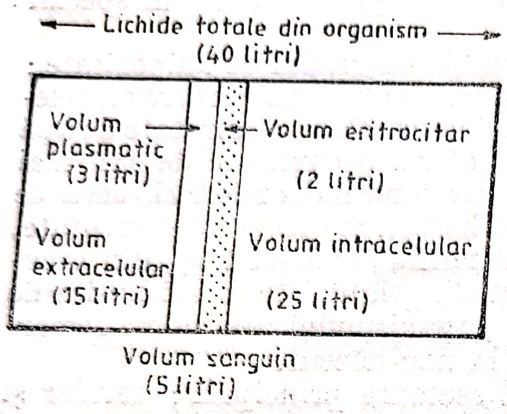


Fig. 34.2. — Schema repartiției lichidelor organismului.

2. **Compartimentul interstițial** reprezintă adevăratul „mediu intern" al organismului. Este vorba de un ultrafiltrat plasmatic care scaldă celulele, separat de compartimentul intravascular prin membranele capilare. Acestea permit o circulație hidroelectrolitică liberă, dar se opun ieșirii proteinelor din vase. Cantitatea de apă din compartimentul interstițial poate fi dedusă prin scăderea volumului plasmatic din cel extracelular. Se admite că ea reprezintă la adultul normal aproximativ 16% din greutatea corporală, iar la noul născut 35%.

3. **Compartimentul transcelular** se referă la lichidul cefalorahidian, la mediile lichidiene oculare și articulare și la lichidele din seroase; toate însumează aproximativ 200 ml sau 1,5% din greutatea corporală.

În același compartiment sînt înglobate arbitrar și secrețiile glandelor digestive (tabelul 34.II). Acestea, deși aproximate la un total zilnic de 6—8 litri, se resorb aproape complet la nivelul diverselor segmente ale tubului digestiv. Aceasta explică de ce eliminările digestive de apă se reduc numai la aproximativ 200 ml/zi. Există însă împrejurări patologice (dilatațiile acute de stomac, ocluziile intestinale etc.) care favorizează acumularea unor cantități imense de lichide în lumenul tubului digestiv. Aceste împrejurări permit unor autori să vorbească de un al treilea sector hidric, transcelular, valabil pentru condiții patologice. Ar fi vorba de un sector diferit de cele două amintite mai sus.

Tabelul 34.II

Volumul diverselor sucuri digestive secretate zilnic la adult

Suc digestiv	Volum (ml/zi)
Salivă	1 500
Suc gastric	2 500
Bilă	500
Suc pancreatic	700
Suc intestinal	3 000
Total	8 200 ml

4. **Compartimentul hidric** din țesutul conjunctiv dens (cartilaje și oase) reprezintă aproximativ 10% din greutatea corporală. Apa acestui compartiment se deplasează lent și are schimburi foarte reduse cu restul lichidelor organismului. Așa se explică de ce unii autori nu o înglobează în sectorul extracelular.

În rezumat apa totală reprezintă aproximativ două treimi din greutatea corpului; două treimi din apa totală este distribuită intercelular iar compartimentul interstițial conține aproximativ două treimi din apa sectorului extracelular.

Apa liberă repartizată în diversele sectoare și compartimente conține, în soluție, substanțe cu importanță biologică deosebită și în primul rînd diverși electroliți (cationi și anioni). Aceștia din urmă constituie „scheletul ionic" al organismului, importanța lor biologică nu depinde de greutate, ci de numărul de particule pe unitatea de volum (denumit mol) și de numărul de sarcini electrice pe unitatea de volum (denumit echivalent). Numărul de moli condiționează activitatea osmotică, iar cel de sarcini electrice (echivalenți) pe cea chimică. Deci pentru a înțelege comportarea electroliților din lichidele biologice se utilizează unități corespunzătoare: molul, respectiv milimolul (mmol), osmolul, respectiv miliosmolul (mOsm) și echivalentul, respectiv miliechivalentul (mEq):

— mmol = a mia parte dintr-un mol. Acesta din urmă exprimă numărul de molecule sau ioni prezenți în soluție. El reprezintă greutatea moleculară, respectiv atomică, exprimată în miligrame;

— mOsm = a mia parte dintr-un osmol. Acesta din urmă reprezintă presiunea osmotică dezvoltată de un mol de substanță nedisociată (glucoză, uree) dizolvată într-un litru de apă;

— mEq = a mia parte dintr-un echivalent-gram. Aceasta din urmă exprimă numărul sarcinilor electrice ale ionilor din soluție.

Compoziția ionică a sectorului extracelular și, în special, a plasmei este cea mai constantă și, fiind mai ușor de determinat, cea mai bine cunoscută; cationul ei principal este Na^+, prezent în concentrație de 136—150 m mol/l (= mEq/l) (în medie 140), sau 310—345 mg la 100 ml. El reprezintă aproximativ 90% din totalul cationilor plasmatici. Ceilalți doi cationi plasmatici, exprimați în mEq/l, sînt: $K^+ = 5$, $Ca^{++} = 5$ sau, în mmol/l: $K^+=5$, $Ca^{2+}=2{,}5$. Anionul principal din plasmă este Cl^-. El se găsește în concentrație de 97—106 mmol/l (=mEq/l; în medie 100) și este urmat de (în mmol/l) CO_3H^- : 27, PO_4^{-3} : 1,2 , SO_4^{-2} : 0,5, acizi organici : 5 și proteine : 900 μmol/l (16 mEq/l). Totalul electroliților plasmatici realizează deci o electroneutralitate perfectă.

Între compoziția ionică a compartimentului plasmatic și cea a compartimentului interstițial există doar diferențe mici. Acestea sînt condiționate de:

— echilibrul Gills-Donnan: în plasmă proteinele se găsesc în concentrație de 900 μmol/l (16 mEq/l), iar în lichidele interstițiale numai de 30 μmol/l (0,5 mEq/l). Ca urmare concentrația Na^+ în lichidele interstițiale (137 mmol/l ± 5), și cea a Cl^- (114 mmol/l) este ceva mai mare;

— anumiți ioni (Ca^{+2}, Mg^{+2}), care se leagă parțial de proteinele plasmatice, nu difuzează.

Concentrația electrolitică totală a sectorului extracelular este de aproximativ 290 mmol/l cu repartiția egală între anioni și cationi (tabelul 34. III); cea a lichidelor celulare este în medie de 240—340 mmol/l și rezultă de asemenea din suma unor cantități egale de cationi și anioni.

Diferențe mari de concentrație electrolitică există între compartimentul intravascular (plasmă) și sectorul intracelular:

— cationul cel mai important al sectorului celular este K^+ (în medie 150 mmol/l), cu variații cuprinse între 70 și 400 mmol/l, în funcție de tipul

Tabelul 34.III

Concentrația principalilor electroliți în plasmă, lichidele interstițiale (LEC) și lichidele celulare (LIC)

Anioni	Plasmă		LEC		LIC		Cationi	Plasmă		LEC		LIC	
	mmol/l	mEq/l	mmol/l	mEq/l	mmol/l	mEq/l		mmol/l	mEq/l	mmol/l	mEq/l	mmol/l	mEq/l
Cl^-	103	103	114	114	15—35	15—35	Na^+	143	143	137	137	10—37	10—37
HCO_3^-	26	26	31	31	12—20	12—20	K^+	4	4	4	4	70—100	70—100
$H_2PO_4^-$ și HPO_4^{2-} *	1,2	2	1,2	2	50—60	80—100	Ca^{2+}	2,5	5	2,5	5	1	2
SO_4^{2-}	0,5	1	0,5	1	10	20	Mg^{2+}	1	2	1	2	25	50
Proteine	0,9	16	0,056	1	1,7—3,6	35—60							
Acizi organici	6	6	7	7	—	—							

* Fosfatul este în proporție de 85% $H_2PO_4^-$ și 15% HPO_4^{2-}.

Transformările din mmol/l în mEq/l se fac prin înmulțire cu valența.

şi de specificul activităţii lui; ceilalţi cationi ai sectorului celular (exprimaţi în mmol/l) sînt : $Mg^{+2} = 18$, $Na^{+} = 10-37$;

— anionii principali ai sectorului celular (exprimaţi de asemenea în mmol/l) sînt PO_4^{-3} : 60, Cl^{-} : 35, proteinele 3, 5, SO_4^{-2} : 10, CO_3H^{-} : 12. Toate valorile exprimate mai sus trebuie considerate ca aproximative, deoarece compoziţia electrolitică a celulelor este foarte variabilă în raport cu ţesutul de referinţă şi cu starea lui funcţională (tabelul 34. III).

Cu toate diferenţele, între cele trei medii electrolitice (plasmatic, interstiţial şi celular) există o egalitate între concentraţia anionilor şi cea a cationilor. Aceasta asigură o electroneutralitate perfectă.

Constituţia ionică a lichidelor din sectorul transcelular variază de la un lichid la altul :

— lichidul cerebrospinal (cefalorahidian) conţine (în mmol/l) : cationi : Na^{+} : 135, Ca^{+2} : 1,25 etc. ; — anioni : Cl^{-} : 125, CO_3H^{-} : 21, HPO_4^{-3} : 0,18 ;

— sudoarea conţine Na^{+} : 2—120 (în medie 40), K^{+} : 5—20 (în mod obişnuit sub 10), Cl^{-} : 4—180 (în medie 32) ;

— conţinutul ionic al sucurilor digestive este prezentat în tabelul 34.IV.

Tabelul 34.IV

Conţinutul ionic al lichidelor digestive (mmol/l = mEq/l)

Lichid digestiv	Concentraţii electrolitice			
	Na^{+}	K^{+}	Cl^{-}	HCO_3^{-}
Salivă	10—25	15—40	10—18	2—13
Suc gastric	30—100	15—20	80—150	0
Bilă	120—150	3—12	80—100	30—50
Suc pancreatic	110—150	4—10	40—80	70—100
Lichid de: ileostomie	80—150	15—25	90—130	20—40
cecostomie	66—132	5—10	18—88	—
sigmoidostomie	3—8	5—7	—	—
Scaun normal	neglijabil	10—12	neglijabil	—
Scaun diareic	70—100	30—80	60—90	variabil cu sediul afecţiunii cauzale

Schimburile hidroelectrolitice transmembranare

Schimburile dintre sectorul celular şi compartimentul interstiţial

Deşi separate prin membrane celulare, lichidele sectorului celular şi cele ale compartimentului interstiţial (ambele cu constituţie ionică calitativ asemănătoare, dar foarte diferită sub raport cantitativ) sînt supuse unor intense şi permanente interschimburi. Membranele celulare prezintă o permeabilitate selectivă graţie căreia are loc trecerea liberă a apei, a unor molecule mici (uree, creatinină, acid uric etc.) şi a anionilor (Cl^{-}, HCO_3^{-}) ;

pentru proteine este foarte puţin permeabilă; cationii (cu excepţia K^+) nu pot circula liber în ambele sensuri.

Cu toată diferenţa mare de compoziţie electrolitică între LIC (lichidul intracelular) şi LEC (lichidul extracelular), cele două sectoare se află în echilibru osmotic datorită apei (care trece rapid prin membranele celulare, ducînd la ştergerea diferenţelor osmotice).

Discrepanţa dintre concentraţiile de Na^+ şi K^+ din sectorul celular faţă de cele din compartimentul interstiţial se menţine datorită unui mecanism de transport activ (Na^+—K^+ ATP-aza). Acest tip de transport se realizează cu consum de ATP, împotriva gradientului electrochimic. În afară de el există şi un transport pasiv (fără consum de energie). Explicaţia transportului pasiv: substanţele se deplasează în sensul gradientului electrochimic (compus din gradientul de concentraţie şi gradientul electric).

Deci menţinerea diferenţiată a concentraţiei de Na^+ şi K^+ de o parte şi de alta a membranei celulare (Na^+ predomină în LEC, iar K^+ predomină în LIC) se realizează graţie Na^+—K^+ ATP-azei, iar energia necesară activităţii acestei enzime rezultă din hidroliza ATP.

În această ordine de idei se ştie că pentru fiecare moleculă de ATP hidrolizată se pompează spre interiorul celulei doi ioni de K şi spre exterior trei ioni de Na. Rezultă că spre exterior se pompează sarcini pozitive în exces. Este faptul care contribuie la menţinerea potenţialului de membrană. În afară de menţinerea potenţialului de membrană pompa Na^+—K^+ ATP-aza contribuie şi la menţinerea constantă a volumului celular. Activitatea enzimei este stimulată de creşterea K^+ în lichidul extracelular (LEC) şi cea a Na^+ în lichidul intracelular (LIC) şi inhibată atît de scăderea K^+ în LEC şi de cea a Na^+ în LIC, cît şi de digitalice. Acestea din urmă se leagă de un receptor aflat pe faţa externă a subunităţii catalitice (100 000 daltoni) a enzimei, care conţine şi o glicoproteină de 45 000 daltoni; prima subunitate adică cea catalitică, posedă pe faţa citoplasmatică locurile de legare pentru Na^+ şi ATP, iar pe faţa externă locurile de legare pentru K^+ şi digitalice.

Transportul enzimei se realizează prin modificări conformaţionale ale ei; legarea Na^+ şi fosforilarea feţei citoplasmatice induce o modificare conformaţională a enzimei, care „se deschide la exterior", eliberînd Na^+ în lichidul interstiţial.

Legarea K^+ la nivelul feţei externe şi defosforilarea ce se produce, determină revenirea enzimei la conformaţia iniţială, prin care se introduce K^+ în LIC.

Schimburile transmembranare dintre compartimentul intravascular şi cel interstiţial

Acestea sînt intense, permanente şi se realizează prin peretele capilar cu o suprafaţă de 500—700 m². Acesta arată că peretele capilar se comportă ca o membrană semipermeabilă; permeabilă pentru apă, electroliţi şi pentru unele substanţe solubile neionizate (uree, glucoză, acid uric); este aproape impermeabilă pentru proteine. Impermeabilitatea explică concentraţia mult diferită a proteinelor în compartimentul intravascular faţă de cel interstiţial (900 µmol/l = 16 mEq/l faţă de 55 µmol/l = 1 mEq/l); proteinele plasmatice au un rol important în menţinerea volemiei şi în controlul schimburilor lichidiene dintre compartimentul intravascular şi cel interstiţial (presiunea coloidosmotică sau oncotică este determinată în primul rînd de albuminele serice). Pe lîngă presiunea coloidosmotică, intravasculară, schimburile lichidiene dintre compartimentul intravascular şi cel interstiţial mai sînt influenţate de următorii cinci factori : presiunea hidrostatică a sîngelui, permeabilitatea capilară, presiunea coloidosmotică a lichidului interstiţial, drenajul limfatic şi presiunea tisulară (presiunea hidrostatică a lichidului interstiţial).

La capătul arterial al capilarului presiunea hidrostatică a sîngelui este de 32 mm Hg, iar la capătul venos este numai de 12 mm Hg ; presiunea coloidosmatică a sîngelui este de 25 mm Hg.

Aceste diferenţe explică de ce la capătul arterial al capilarului lichidul iese din compartimentul intravascular deoarece presiunea hidrostatică (32 mm Hg) este mai mare decît presiunea coloidosmotică (25 mm Hg).

La capătul venos al capilarului are loc reabsorbţia lichidului filtrat la nivelul capătului arterial. Explicaţia : presiunea hidrostatică (12 mm Hg) este mai mică decît presiunea coloidosmotică (25 mm Hg). Deci presiunea hidrostatică a sîngelui reprezintă principalul factor care determină extravazarea la capătul arterial, iar presiunea coloidosmatică a sîngelui principalul factor care se opune extravazării şi care ulterior — la capătul venos — determină reabsorbţia lichidului filtrat.

De precizat că :

— în condiţii normale, presiunea coloidosmotică a lichidului interstiţial are un rol neglijabil în schimburile lichidiene : creşterea semnificativă a proteinelor în lichidul interstiţial (de exemplu în cazul creşterii permeabilităţii capilare) conferă presiunii coloidosmotice a lichidului interstiţial un rol mai important ;

— creşterea presiunii venoase determină creşterea presiunii hidrostatice la nivelul capătului venos al capilarului ; rezultatul : scăderea reabsorbţiei lichidului filtrat la nivelul capătului arterial ;

— limfaticele drenează o parte din lichidul extravazat la nivelul capătului arterial ; în cazul creşterii presiunii venoase, excesul de lichid interstiţial poate fi drentat prin limfatice. Drenajul limfatic asigură şi revenirea proteinelor din compartimentul intestiţial în cel intravascular.

Reglarea circulaţiei hidrosaline în organism

Menţinerea aproape constantă a osmolarităţii lichidelor organismului este indispensabilă normalei desfăşurări a funcţiilor sale. Ea se realizează graţie unor mecanisme de reglare extrem de complexe. Acestea menţin un echilibru constant şi continuu între aportul, repartiţia şi eliminările hidrosaline din organism.

Prin aport alimentar omul ingeră zilnic o anumită cantitate de apă şi electroliţi. Astfel un adult normal ingeră aproximativ 2500 ml, incluzînd apa de constituţie a alimentelor semisolubile sau (şi) solide, şi 300 ml apă rezultată din metabolizarea substanţelor alimentare sau a constituenţilor proprii. Concomitent, adultul normal ingeră o cantitate de 10—20 g NaCl care conţine 4—8 g Na^+ (120—350 mmol). Deci alimentele aduc cantități variabile de apă și sare; necesitățile suplimentare sînt acoperite prin adaus de sare în diversele alimente și prin ingerarea de apă; adaosul de sare este reglat de analizatorul gustativ; aportul suplimentar de apă este controlat prin senzația de sete (dorința conștientă de a bea apă). Ea este un indicator fidel al stării de hidratare a organismului, atît timp cît nu este alterată starea de conștiență. Secreția salivară se reduce în cazuri de deshidratare; reducerea se manifestă prin uscăciunea mucoasei buco-faringiene care declanșează senzația de sete.

Menținerea aproape constantă, cu variații minime, a volumului și osmolarității lichidelor organismului se realizează atît prin reglarea adecvată a aportului hidrosalin, cît mai ales prin reglarea eliminărilor de apă și electroliți.

Reglarea aportului hidrosalin. Senzația de sete și apetitul pentru sodiu

Aportul zilnic de apă este în mod normal (în condițiile unui climat temperat, a unei alimentații echilibrate și a unui efort fizic moderat) de 2500—2700 ml (tabelul 34.V). El este controlat prin senzația de sete. Aportul hidric este compus din fracțiunea obligatorie (apa din alimente și apa endogenă) și din fracțiunea ajustabilă, facultativă (apa ingerată), cea de-a doua putînd să crească sau să scadă în raport cu necesitățile organismului.

Tabelul 34.V

Bilanț hidric (în climat temperat)

Aport		Eliminări	
1. Apă ingerată	1300 ml	1. Urină 500 ml = fracțiune obligatorie 900 ml = fracțiune ajustabilă	1400 ml
2. Apă din alimente (solide sau semisolide)	1100 ml	2. Perspirație insensibilă 500 ml — prin piele 400 ml — prin plămîni	900 ml
3. Apă endogenă (metabolică)	300 ml	3. Sudoare	300 ml
		4. Scaun	100 ml
TOTAL	2700 ml	TOTAL	2700 ml

Aportul de sare (strîns corelat cu aportul hidric) este de 10—20 g/zi (care reprezintă 4—8 g de sodiu). El se află sub controlul apetitului pentru sodiu. După cum s-a arătat, în condițiile fiziologice, sodiul are un rol fundamental în menținerea volumului și osmolarității LEC. El este principalul determinant al osmolarității plasmatice, în condiții normale, reprezentînd peste 90% din osmolaritatea plasmatică.

Senzația de sete apare atît în cazul creșterii osmolarității plasmatice cu aproximativ 2% (aproape 6 m Osm/kg; sete hiperosmolară) cît și în condițiile scăderii izoosmotice a volumului circulant cu circa 10% (500 ml; sete hipovolemică). Rezultă că senzația de sete are un rol fundamental în menţinerea osmolarităţii şi, respectiv, a volumului lichidelor organismului. Centrul setei se află în hipotalamus, în imediata vecinătate a nucleului supraoptic şi a celui paraventricular; stimulii care determină senzaţia de sete (hiperosmolaritate, hipovolemie) declanşează şi eliberarea de hormon antidiuretic (ADH). Senzaţia de sete (care face imperioasă necesitatea ingestiei de apă) şi creşterea secreţiei de ADH (care duce la conservarea apei) concură la normalizarea osmolarităţii plasmatice sau a volemiei (rezultînd deci înlăturarea stimulului care a declanşat senzaţia de sete (fig. 34.3).

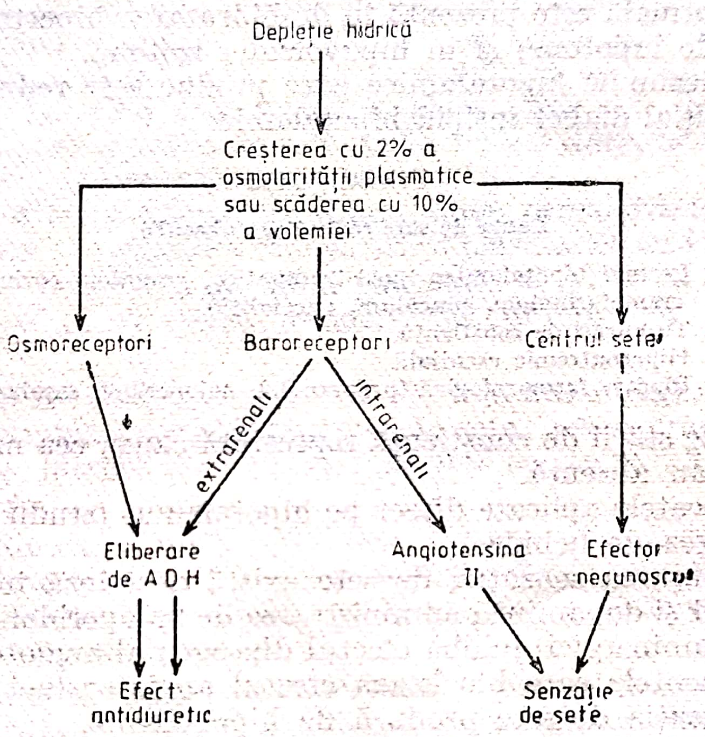

Depleţie hidrică
Creşterea cu 2% a osmolarităţii plasmatice sau scăderea cu 10% a volemiei
Osmoreceptori
Baroreceptori
Centrul setei
extrarenali
intrarenali
Eliberare de ADH
Angiotensina II
Efector necunoscut
Efect antidiuretic
Senzaţie de sete

Fig. 34.3. — Răspunsul neuroendocrin la depleţia hidrică.

Actualmente se ştie că:

— stimularea electrică a centrului setei determină polidipsie, iar distrugerea lui produce hipodipsie pînă la adipsie;

— absenţa senzaţiei de sete (datorită leziunilor hipotalamice care distrug centrul setei sau la cei cu alterări ale stării de conştienţă) duce la deshidratare hipertonă;

— gradul hipovolemiei care determină sete este mai pronunţat decît cel care stimulează eliberarea de ADH.

În condiţii normale, ingestia de apă şi sare sînt în exces, depăşesc necesităţile fiziologice, excesul fiind eliminat pe cale renală; dacă eliminarea renală a excesului este deficitară, aportul hidrosalin în exces poate duce la hiperhidratare.

Senzaţia de sete poate să fie:

— normală, adecvată (în diabetul insipid, diabetul zaharat, hemoragii acute, transpiraţii profunde etc.);

— patologică, inadecvată (este prezentă şi în condiţii de hidratare normală sau hiperhidratare, rezultînd hiperhidratare sau accentuarea hiperhidratării) (tabelul 34.VI);

— redusă sau absentă (însoțită de hipodipsie sau adipsie) (tabelul 34.VII).

Tabelul 34.VI

Cauze de sete patologică, inadecvată

1. Hiperreninemie (de exemplu HTA malignă)
2. Polidipsie psihogenă
3. Tulburări electrolitice (hipokaliemie hipercalcemie)

Setea normală este prezentă în deshidratarea hipertonă (prin pierdere de lichide hipotone) și în hipovolemia izotonă.

Uneori leziunile hipotalamice care produc sete redusă sau absentă determină inițial diabet insipid hipotalamic.

Tabelul 34.VII

Cauze de sete redusă sau absentă

1. Leziuni hipotalamice (post-traumatice, granulom eozinofil, craniofaringiom, pinealom, encefalită)
2. Tulburări de conștiență
3. Hipernatremie esențială
4. Blocare farmacologică (propranolol, haloperidol, saralazina)

Alterările stării de conștiență reprezintă cauza cea mai frecventă de sete redusă sau absentă.

Beta-blocatele aplicate direct pe hipotalamus (studii experimentale) inhibă ingerarea de lichide.

În declanșarea senzației de sete există o strînsă interrelație între angiotensina II și dopamină; administrarea de haloperidol (care blochează receptorii dopaminergici) inhibă efectul dipsogen al angiotensinei II.

Medicamentele care blochează efectul angiotensinei II (saralazina) scad mult senzația de sete produsă de hipovolemie.

Un adult de 70 kg posedă 4200 mmol de sodiu (sodiul total), conținutul în sodiu fiind de circa 60 mmol/kg corp : aproximativ 50% din sodiul total este extracelular, 10% este intracelular, iar 40% se află în oase. Sodiul mobilizabil (reprezintă 42 mmol/kg corp) include sodiul extracelular, sodiul intracelular și ceva mai puțin de jumătate din sodiul aflat în oase. Sodiul neschimbabil reprezintă 25—30% din sodiul total și este fixat în oase.

De amintit că :

— apetitul pentru sodiu crește în cazul depleției de sodiu (eforturi fizice mari la temperaturi ridicate, insuficiență corticosuprarenală);

— deoarece angiotensina II stimulează apetitul pentru sodiu este posibil ca renina cerebrală să fie implicată în geneza unor forme de hipertensiune arterială (Fitzsimons, 1985);

— concentrația plasmatică a sodiului (137—147 mmol/l) este de circa 10 ori mai mare decît cea intracelulară.

În țara noastră, media aportului zilnic este de 12 g NaCl, care corespunde la 205 mmol de Na pe zi. Aproape întreaga cantitate ingerată este absorbită printr-un mecanism activ, prin intervenția Na—K ATPazei (prezentă la nivelul suprafeței luminale a epiteliului intestinal). Majoritatea sodiului se absoarbe la nivelul intestinului subțire; absorbția sodiului are loc şi la nivelul colonului şi este stimulată de aldosteron. Sodiul este în acelaşi timp un constituent major al secreţiilor digestive (care se reabsorb aproape integral).

Senzaţia de sete apare la un prag osmotic mai ridicat decît cel la care începe secreţia de ADH (Coculescu, 1986).

În mod normal, osmolaritatea plasmatică este, în medie, de 287—288 mOsm/kg, aproximativ la jumătatea intervalului dintre pragul osmotic pentru secreţia de ADH (care este în medie, de 280 mOsm/kg) şi cel pentru senzaţia de sete (care este în medie, de 295 mOsm/kg); la osmolaritatea plasmatică de 287—288 mOsm/kg, ADH (avînd un nivel plasmatic de 2—2,5 pg/ml) este produs în cantitate suficientă pentru a concentra urina. Cînd osmolaritatea plasmatică scade sub 280 mOsm/kg, secreţia de ADH este inhibată şi apare o diluare maximă a urinei (sub 100 mOsm/kg), iar cînd osmolaritatea plasmatică este de aproximativ 295 mOsm/kg, apare senzaţia de sete şi, în acelaşi timp, urina atinge concentraţia maximă (1200 mOsm/kg).

Există o directă proporţionalitate între osmolaritatea plasmatică şi ADH plasmatic. O creştere a osmolarităţii plasmatice cu 1% (2,9 mOsm/kg) determină o creştere a nivelului plasmatic al ADH cu 1 pg/ml, care, la rîndul ei, duce la creşterea osmolarităţii urinare cu 250 mOsm/kg (fig. 34.4).

La adultul normal, o creştere cu 2% (5,8 mOsm/kg) a osmolarităţii plasmatice determină apariţia senzaţiei de sete; peste pragul osmotic al senzaţiei de sete, intensitatea senzaţiei de sete creşte paralel cu osmolaritatea plasmatică.

S-a dovedit că în producerea setei hipovolemice intervine şi sistemul renină-angiotensină activat în caz de hipovolemie; la animalele nefrectomizate (cu înlăturarea sursei de renină), hipovolemia izoosmotică nu se mai însoţeşte de senzaţie de sete.

Angiotensina II are un efect dipsogen acţionînd la nivelul organului subfornical (în primul rînd) şi al organului vascular al lamei terminale; ambele se află în afara barierei hematoencefalice (angiotensina II nu trece prin bariera amintită; Coculescu, 1986).

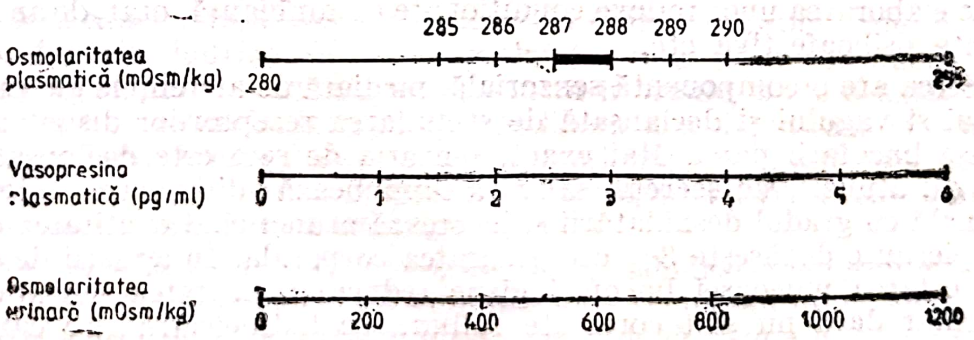

285 286 287 288 289 290
Osmolaritatea plasmatică (mOsm/kg)
280
295
Vasopresina plasmatică (pg/ml)
0 1 2 3 4 5 6
Osmolaritatea urinară (mOsm/kg)
0 200 400 600 800 1000 1200

Fig. 34.4. — Relaţia dintre osmolaritatea plasmatică, ADH plasmatic şi osmolaritatea urinară.

Un efect dipsogen al angiotensinei de origine cerebrală este o posibilitate încă nedemonstrată (Fitzsimons, 1985).

Administrarea de saralazină (antagonist competitiv al angiotensinei II) diminuează setea hipovolemică.

Hipovolemia determină atît senzaţia de sete, cît şi creşterea apetitului pentru sodiu. În condiţii fiziopatologice centrul setei este stimulat şi, respectiv, inhibat de modificările volumului şi tonicităţii lichidelor repartizate în diverse sectoare şi compartimente. Stimularea se produce la:

— pierderi de lichide ce produc deficite care depăşesc 1,5% din cantitatea de apă a sectorului extracelular şi 0,8% din cea a sectorului celular. Deficitele de acest fel sînt produse de hemoragiile mari, de vărsături, diaree, diureză salină masivă, acumulări rapide de lichide în peritoneu, în sectorul transcelular, edeme etc.

— injectarea sau ingerarea în cantităţi crescute a unor soluţii hipertone de NaCl, glucoză, manitol etc., care cresc osmolaritatea sectorului extracelular şi creează condiţii care permit deplasarea apei din sectorul celular spre compartimentul interstiţial; consecutiv se produce deshidratarea celulară. În această ordine de idei este de amintit o excepţie: injectarea unei soluţii concentrate de uree: nu declanşează senzaţia de sete. Explicaţia: ureea fiind o substanţă foarte difuzibilă măreşte rapid şi egal presiunea osmotică a tuturor sectoarelor şi compartimentelor organismului.

În principiu scăderea volemiei, hipertonia sectorului extracelular şi (sau) deshidratarea celulară stimulează centrul setei; senzaţia declanşată este cu atît mai intensă cu cît diminuarea volemiei, hipertonia sectorului extracelular şi (sau) deshidratarea sînt mai accentuate.

Se presupune că hipovolemia, hipertonia sectorului extracelular şi deshidratarea consecutivă a sectorului celular, stimulînd direct receptorii hipotalamici, declanşează senzaţia de sete. Se presupune de asemenea că diminuările hipo- sau izoosmotice ale lichidului extracelular, stimulînd baroreceptorii intraaortici sau sinocarotidieni, declanşează reflex pe de o parte senzaţia de sete şi pe de altă parte descărcarea de ADH din nucleii supraoptici situaţi în vecinătatea centrului setei. Pe aceste căi, prin creşterea aportului şi diminuarea diurezei, se corectează hipovolemia, hiperhidratarea şi (sau) deshidratarea celulară.

Centrul setei este subordonat scoarţei emisferelor cerebrale; influenţele corticale explică variaţiile individuale ale prizelor de apă, condiţionate de elaborarea unor reflexe condiţionate de ambianţă, orar, de anumite influenţe psihoafective etc.

Setea are o componentă senzorială, mediată de aferenţele glosofaringianului şi vagului şi declanşată de stimularea receptorilor distribuiţi în mucoasa bucofaringiană. Mai exact, senzaţia de sete este declanşată pe aceste căi atunci cînd secreţia salivară diminuează; diminuarea este proporţională cu gradul deshidatării şi încetează atunci cînd cantitatea de lichide pierdute depăşeşte 8% din greutatea corporală. În situaţii de acest fel umectarea mucoasei bucofaringiene reduce intensitatea senzaţiei de sete, chiar dacă nu sînt corectate tulburările hidroelectrolitice care au declanşat-o. În schimb, anestezia mucoasei bucofaringiene sau administrarea de droguri care măresc secreţia salivară (pilocarpină) nu influenţează apreciabil senzaţia de sete, deşi uscăciunea cavităţii bucale dispare; nici secţionarea aferenţelor vagale şi nici extirparea glandelor salivare nu influenţează senzaţia de sete.

La omul normal, senzaţia de sete îndeplineşte rolul de semnal al tendinţelor de deshidratare, corectate prin ingestie de apă. La sugari, precum şi la bolnavii cu alterări ale stării de conştienţă, ineficienţa acestui mecanism poate avea consecinţe grave prin deshidratările pe care le favorizează sau le produc.

Absorbţia şi repartiţia hidrosalină

Apa şi sarea se absorb de-a lungul întregului tub digestiv; apa se absoarbe la nivelul colonului, sarea în special la nivelul segmentelor superioare ale intestinului subţire. Aici ionul Na^+ se absoarbe prin mecanisme active, antrenînd pasiv absorbţia ionului Cl^-. Acest proces este ritmic, uniform şi nu poate depăşi un anumit plafon; dacă se măreşte concentraţia NaCl în lumenul intestinal de şase ori peste valorile normale, absorbţia substanţei creşte doar cu 50%. Paralel prin secreţiile digestive se elimină cantităţi variabile de Na^+ şi Cl^-, adică cantităţile care depăşesc necesităţile; procesele care generează eliminările de exces sînt active: Cl^- se secretă în sucul gastric şi Na^+ în diversele secreţii intestinale. În segmentele inferioare ale intestinului, Na^+ şi Cl^- secretaţi, sînt resorbiţi aproape în totalitate.

Variaţiile tonicităţii lichidelor digestive, datorită mişcărilor active ale Na^+ (şi parţial active ale Cl^-) prin mucoasa intestinală, se însoţesc de transferuri corespunzătoare de apă. În cadrul acestor procese mucoasa intestinală se comportă ca o membrană dializantă pe care apa o străbate pasiv, în ambele sensuri, pe baza legilor osmozei; pe această bază cel mai rapid se absoarbe din intestin apa şi soluţiile hipotone; absorbţia soluţiilor izotone se face mai lent, iar cele hipertone provoacă un transfer de apă în sens invers spre intestin, pînă la izotonizarea lichidelor aflate pe cele două versante ale peretelui intestinal. În afara transferului pasiv, există şi un transport activ al apei atît din lumenul intestinal către capilarele sanguine, cît şi în sens invers.

După absorbţie, apa şi substanţele dizolvate ajung pe cale portală la ficat. Aici sînt reţinute cotele necesare activităţilor metabolice locale; restul se descarcă în circulaţia sistemică via venele suprahepatice, de unde sînt repartizate, în funcţie de necesităţi, în diferite sectoare şi compartimente. Mai exact, apa absorbită de intestin ajunge în primul rînd în principalele depozite hidrice ale organismului (sînge şi ţesut conjunctiv subcutanat). O anumită cantitate de apă intră în celule, unde o parte se fixează ca apă structurală, iar alta rămîne liberă şi se deplasează prin membranele celulare. Aceste deplasări sînt direcţionate de gradientele tensionale dintre sectorul celular şi compartimentul interstiţial şi conţidionate de activitatea metabolică a celulelor.

Na^+ se află repartizat foarte inegal în lichidele organismului: 140 mmol/l în plasmă şi lichidele interstiţiale, 10—37 mmol/l în lichidele celulare. Gradientul de concentraţie între aceste două sectoare şi mai exact gradientul de concentraţie celulă-interstiţiu este menţinut graţie activităţii pompei cuplate de $Na^+ - K^+$.

Aproximativ 30—35% din capitalul de Na^+ al organismului se găseşte depozitat în oase. Acesta creşte cu vîrsta şi concomitent capacitatea de mobilizare a ionului Na^+ în lichidele interstiţiale scade.

În ţesutul cartilaginos şi mai ales în cel conjunctiv, se constituie adevărate depozite de Na^+. Structurile bogate în ţesut conjunctiv (de exemplu, pielea) servesc ca sedii de predilecţie pentru depozitarea de NaCl fără retenţie corespunzătoare de apă. Este vorba de depozitare „uscată" de sare; explicaţia trebuie căutată în legarea ionilor de moleculele organice. Este posibil ca pe această cale ionii să devină osmotic inactivi. În stări patologice, se depun mari cantităţi de apă şi sare în ţesutul conjunctiv ca urmare a modificării hidrofiliei acestui ţesut (vezi mai departe fiziopatologia edemelor).

Reglarea eliminărilor hidrosaline

Eliminările hidrosaline se realizează pe patru căi: renală, cutanată, pulmonară şi digestivă; calea renală este singura reglabilă (în sensul că numai eliminările pe această cale au loc în funcţie de starea de hidratare a organismului; tabelul 34.V).

Prin *perspiraţia insensibilă* (saturarea cu vapori de apă a aerului expirat) se pierd zilnic circa 400 ml apă; pierderea care este continuă, exclusiv hidrică, nu depinde de starea de hidratare a organismului. Perspiraţia insensibilă creşte în stările febrile (cu aproximativ 300 ml/zi pentru fiecare grad peste 37°C).

Prin *perspiraţia sensibilă* (evaporarea transcutanată) se pierd zilnic sub formă de sudoare cantităţi care variază între 200—500 ml apă/zi. Limita superioară a acestor cantităţi poate fi depăşită în anumite condiţii de mediu (temperatură ridicată, intens efort fizic, lipsă de curenţi de aer şi presiune coborîtă), precum şi în bolile însoţite de sudoraţie. În aceste condiţii, se poate pierde, prin perspiraţie sensibilă, sudoare pînă la cîţiva litri/zi sau mai exact pînă la 150 ml/oră.

Deci prin perspiraţie insensibilă şi sensibilă se pierd zilnic aproximativ 900 ml apă, de obicei hipotonă; pierderile pe aceste căi nu pot fi reglate. Ele se fac pe baza legilor fizice şi nu depind de bilanţul hidric al organismului, ci de:

— gradientul de temperatură dintre aer şi suprafaţa de evaporare;

— saturaţia în vapori de apă a aerului;

— în mai mare măsură de presiunea osmotică efectivă a lichidelor interstiţiale.

Pierderile hidrosaline prin sudoare (lichid hipoton în raport cu plasma) depind în primul rînd de necesităţile termolitice ale organismului; sub influenţa aldosteronului se reduce cantitatea de sodiu din sudoare.

Sudoarea este un lichid hipoton faţă de plasmă, cu densitate 1002—1003 conţinînd la litru 2—120 mmol Na^+ (în medie 60), 2—125 mmolCl^- (de obicei sub 50 mmol) şi 3—12 mmol K^+ (în medie sub 5 mmol). Cantitatea de sudoare şi conţinutul ei în Na^+ depinde de conţinutul de Na^+ a lichidelor interstiţiale şi de indicele de hidratare a organismului. Ea diminuează în stările însoţite de hipernatremie şi creşte în stările de hiponatremie; sub influenţa hormonilor mineralocorticoizi cantitatea de Na^+ din sudoare diminuează; excepţie de la această regulă o fac bolnavii cu mucoviscidoză la care glandele sudoripare nu răspund adecvat la influenţa hormonală; la aceşti bolnavi se elimină prin sudoare mari cantităţi de Na^+ (peste 130 mmol/l) şi de Cl^- (peste 105 mmol/l).

Secreția sudorală prezintă mari variații cantitative condiționate:

— în primul rînd de necesitățile termolitice ale organismului: evaporarea sudorii reprezintă un mecanism esențial pentru pierderea de căldură din organism. Ea se intensifică de îndată ce apar tendințe de creștere a temperaturii mediului intern (sudorație termică);

— de anumite influențe centrale (frică, emoție, efort mintal etc.), care produc transpirație pe zone cutanate în vasoconstricție, mai ales pe frunte, palme, plante. Este vorba de așa-numita sudorație psihică.

Eliminările digestive în condiții fiziologice sînt minime (100–150 ml) deși secrețiile digestive ajung la 6–8 litri/zi: Explicația: secrețiile digestive se reabsorb aproape complet. La bolnavii care suferă de diaree, pierderile digestive cresc pînă la 1–2 litri/zi.

De precizat că:

— la un aport zilnic de sodiu de 205 mmol eliminarea lui urinară este de 185 mmol/zi;

— la persoanele sănătoase, pierderile extrarenale de sodiu sînt neglijabile; 15 mmol/zi se pierd prin sudoare și 10 mmol/zi se elimină pe cale digestivă: în caz de transpirații profuze, pierderile de sodiu prin sudoare pot crește pînă la 300–400 mmol/zi. În caz de dietă hiposodată severă, în 2–4 zile secreția urinară de sodiu scade sub 5 mmol/zi;

— natremia nu este un indicator al sodiului total din organism. Ea reflectă numai raportul dintre apa și sodiul din organism.

— atît hipernatremia, cît și hiponatremia se pot asocia cu sodiu total scăzut, normal sau crescut.

Eliminările renale. Zilnic sînt filtrați glomerular 25 000 mmol de sodiu. Din această cantitate circa 65% din sodiul filtrat se absoarbe la nivelul tubului contort proximal, circa 25% se absoarbe la nivelul ansei Henle, mai puțin de 10% la nivelul tubului contort distal și aproximativ 1% la nivelul tubilor colectori. În felul acesta, mai puțin de 1% din sodiul filtrat glomerular este eliminat în urina finală (185 mmol/zi).

Din fiziologie se știe că:

— rinichiul poate dilua urina de 10 ori în raport cu plasma (pînă la 30 mOsm/kg) și o poate concentra numai de maximum 4 ori (pînă la 1200 mOsm/kg);

— capacitatea rinichiului de a concentra urina necesită prezența ansei Henle, prezentă numai la păsări și mamifere.

Diureza include două fracțiuni: una obligatorie (500 ml/zi), necesară eliminării în totalitate a produșilor de catabolism; a doua facultativă, ajustabilă (900–1000 ml/zi), care depinde de starea de hidratare a organismului și de elasticitatea funcțională a rinichilor.

Trebuie precizat că:

— în ceea ce privește fracțiunea obligatorie, fiecare mOsm eliminat pe cale renală necesită aproximativ 0,7 ml apă;

— fracțiunea ajustabilă crește în hiperhidratări (rezultînd urină diluată) și scade în deshidratări (rezultînd urină concentrată);

— aportul hidroelectrolitic și eliminările extrarenale tind să modifice permanent homeostazia hidroelectrolitică; prin capacitatea de a elimina o urină mai diluată sau mai concentrată, rinichiul contribuie la menținerea constantă a volumului și osmolarității lichidelor organismului;

— la nivelul nefronului distal (principala „țintă" a hormonilor (ADH, aldosteron, PTH) care controlează excreția de apă și electroliți) se realizează ajustarea finală a reabsorbției de apă, sodiu, clor, calciu și fosfat; ajustarea reprezintă răspunsul tubilor uriniferi la acțiunea ADH, aldosteronului și PTH;

— mecanismul diluției și concentrării urinii se bazează pe ipoteza sistemului de schimb contracurent; datorită sistemului multiplicator contracurent osmolaritatea urinară de-a lungul nefronului variază:

— 300 mOsm/kg la intrarea în ansa Henle;

— crește progresiv pînă la 1200 mOsm/kg la vîrful ansei;

— apoi scade progresiv pînă la 100 mOsm/kg la ieșirea din ansă;

— în continuare crește progresiv pînă la 1200 mOsm/kg la ieșirea din tubii colectori.

Prin sistemul multiplicator contracurent, rinichiul are capacitatea de a elimina o urină foarte concentrată sau foarte diluată (fig. 34.5). Mai exact: concentrarea urinii prin acest sistem se bazează pe faptul că ramura descendentă a ansei Henle este permeabilă pentru apă dar impermeabilă pentru sodiu, în timp ce ramura ascendentă a ansei este impermeabilă pentru apă și permeabilă pentru sodiu. Pe baza acestor particularități morfo-funcționale, la intrarea în ramura descendentă a ansei Henle, filtratul glomerular este izoton, devine hiperton la vîrful ansei și apoi hipoton la ieșirea din ramura ascendentă a ansei.

Răspunsul antidiuretic depinde de activitatea integrată dar diferențiată a două regiuni ale nefronului:

— ramura ascendentă a ansei Henle reprezintă segmentul de diluție (este permeabil pentru Na^+ și impermeabil pentru apă);

— tubii colectori reprezintă segmentul de concentrare.

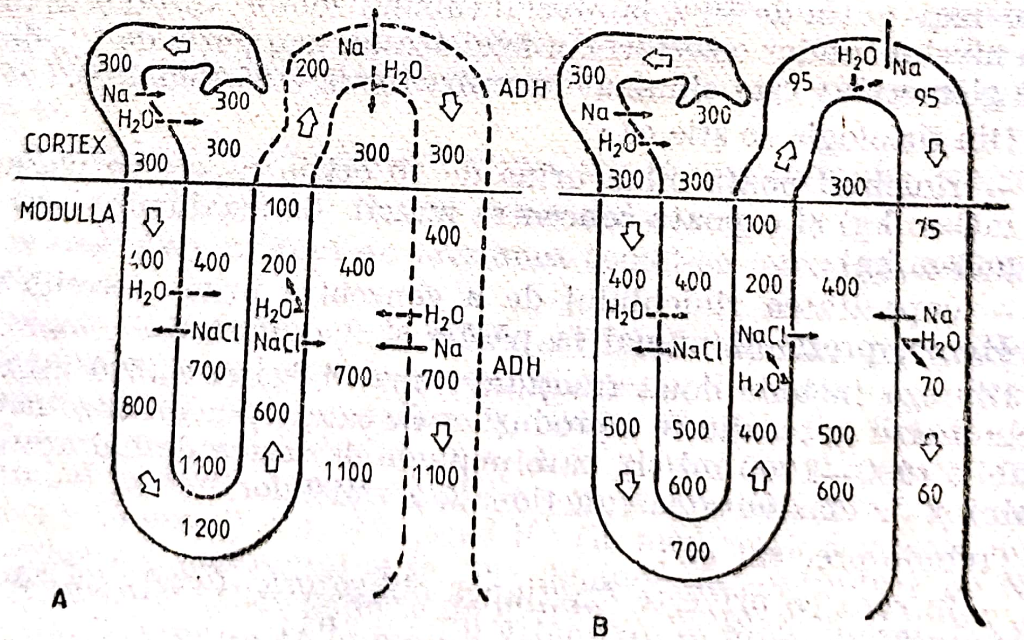

CORTEX
MODULLA
300
Na
H_2O
300
300
300
200
Na
H_2O
ADH
300
300
100
400
400
400
H_2O
NaCl
200
H_2O
NaCl
400
H_2O
Na
700
800
700
600
700
ADH
1100
1100
1100
1200
A
300
Na
H_2O
300
300
300
95
H_2O
Na
95
300
100
75
400
400
H_2O
NaCl
200
NaCl
H_2O
400
Na
H_2O
70
500
500
400
500
600
600
60
700
B

Fig. 34.5. — Modificări în osmolaritatea tubulară și interstițială cînd ADH este prezent (mecanismul de concentrare) (A) și cînd ADH este absent (mecanismul de diluție) (B).

În ramura descendentă a ansei Henle, osmolaritatea lichidului tubular crește progresiv, datorită ieșirii apei (fără sodiu) din lumen și difuziunii ureei din interstițiu în lumenul tubular. Ureea din interstițiu provine din tubii colectori, care în segmentul lor distal, sînt foarte permeabili pentru uree. Înainte de a fi eliminată din organism, ureea parcurge de mai multe ori acest circuit.

La nivelul ramurei ascendente a ansei Henle, sodiul reabsorbit fără apă determină hipertonia interstițiului medular al rinichilor; hipertonia favorizează ieșirea apei din ramura descendentă a ansei. La hipertonia interstițiului medular contribuie atît sodiul cît și ureea.

La nivelul tubilor colectori, în prezența ADH are loc echilibrarea osmotică între lichidul tubular hipoton și cel din interstițiul medular hiperton. În absența ADH sau cînd sînt afectați receptorii pentru ADH permeabilitatea tubilor colectori la apă este redusă.

La nivelul ansei Henle se reabsorb 25% din sodiu și 15% din apa filtrată glomerular, iar la nivelul tubului contort distal se reabsorb 10% din sodiu și 15% din apă; tot la nivelul tubului distal se secretă K^+ și H^+;

Estrogenii, cortizolul, hormonul de creștere și insulina stimulează reabsorbția tubulară de sodiu (în cursul sarcinii, influența estrogenilor asupra reabsorbției sodiului este semnificativă).

Glucagonul, progesteronul și PTH reduc reabsorbția tubulară de sodiu. PTH reduce reabsorbția sodiului la nivelul tubului contort proximal; nu se cunoaște semnificația fiziologică a acestui efect. În plus, nefronii juxamedulari contribuie semnificativ la hipertonicitatea medularei. La acest nivel osmolaritatea urinară maximă nu o poate depăși pe cea din interstițiul medular. Consecința: capacitatea rinichiului de a conserva apa (prin eliminarea unei urini concentrate) este scăzută atunci cînd se reduce hipertonia medularei (prin scăderea ureei în caz de malnutriție proteică sau cînd scade concentrația sodiului din interstițiul medular în caz de hipercalcemie, după administrarea de diuretice de ansă etc.).

Menținerea în limite normale a volumului circulant ca și a osmolarității plasmatice necesită acțiunea conjugată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, a hormonului antidiuretic (ADH), a atriopeptinului și a factorului digitalis-like endogen.

Aldosteronul, (gm 360) principalul hormon mineralo-corticoid, cu rol în reglarea volumului lichidului extracelular (LEC), este sintetizat la nivelul zonei glomerulate a corticosuprarenalei (CSR) și rapid inactivat la nivel hepatic și renal. El are ca element distinctiv un grup aldehidric la C18. Spre deosebire de cortizol, aldosteronul nu are efect antiinflamator și nu inhibă secreția de ACTH. Aldosteronul acționează în primul rînd la nivelul nefronului distal (dar și la nivelul glandelor sudoripare, glandelor salivare și mucoasei intestinale) crescînd reabsorbția de Na^+ și secreția de K^+ și H^+. În hiperaldosteronism există tendință la alcaloză, iar în hipoaldosteronism apare acidoză metabolică; aldosteronul produce diureză potasică.

Administrarea prelungită a mineralocorticoizilor (aldosteron sau DOCA) la normali nu duce la apariția de edeme datorită fenomenului de „scăpare”*(escape)*. Astfel, după o primă perioadă (3—5 zile) retenția de Na^+ este urmată de creșterea natriurezei; datorită fenomenului de „scăpare”, nici în hiperaldosteronismul primar nu apar edeme. Doar două treimi din aldosteronul plasmatic este legat de proteinele plasmatice (în principal de albumine) iar o treime reprezintă fracția liberă, biologic activă.

Concentraţia plasmatică a aldosteronului (140—415 pmol/l = 5 — 15 ng/dl) este de aproximativ 1000 ori mai mică decît a cortizolului. Ea depinde de postură (creşte în ortostatism) şi de cantitatea de sodiu din dietă (creşte în caz de aport redus de sodiu).

Spre deosebire de cortizol, în reglarea secreţiei de aldosteron intervin patru mecanisme : sistemul renină-angiotensină şi potasiul seric cu rol major, iar sodiul seric şi ACTH cu rol mai redus (fig. 34.6).

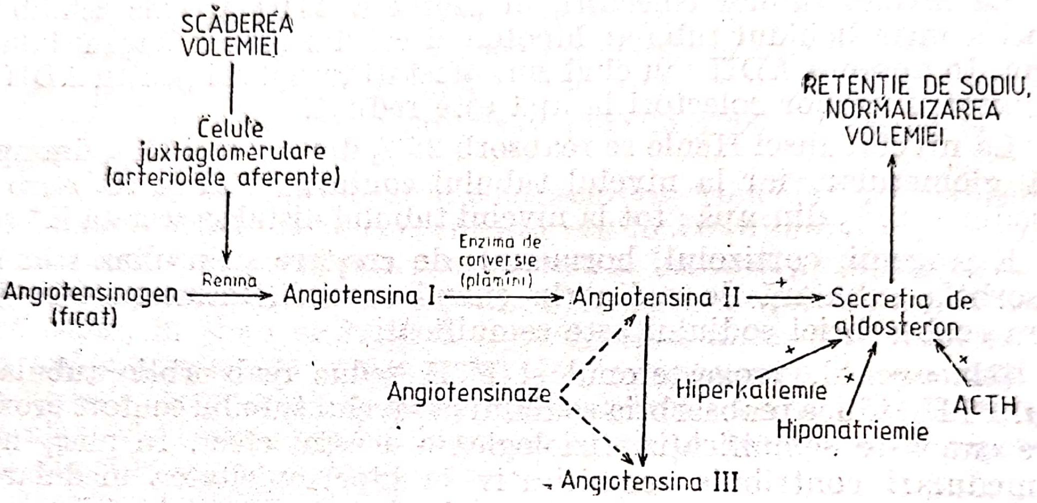

SCĂDEREA VOLEMIEI
Celule juxtaglomerulare (arteriolele aferente)
RETENŢIE DE SODIU, NORMALIZAREA VOLEMIEI
Angiotensinogen (ficat)
Renina
Angiotensina I
Enzima de conversie (plămîni)
Angiotensina II
+
Secreţia de aldosteron
Angiotensinaze
+
Hiperkaliemie
+
Hiponatriemie
+
ACTH
Angiotensina III

Fig. 34.6. — Reglarea secreţiei de aldosteron.

Creşterea potasiului seric stimulează direct secreţia de aldosteron, iar scăderea potasiului seric duce la inhibarea secreţiei de aldosteron ; este posibil ca potasiul să-şi exercite efectul prin modificarea concentraţiei citosolice a calciului.

Hiponatremia stimulează secreţia de aldosteron. ACTH — în doze fiziologice — are efect minor asupra secreţiei de aldosteron ; în doze farmacologice, ACTH stimulează puternic secreţia de aldosteron.

În reglarea secreţiei de aldosteron, rolul principal îl deţine *sistemul renină-angiotensină*. Secreţia de renină este reglată atît de mecanisme renale cît şi de mecanisme extrarenale. Mecanismele renale : celulele juxtaglomerulare cu rol de presoreceptori şi macula densa cu rol de chemoreceptori (creşterea concentraţiei de sodiu la acest nivel determină creşterea producţiei de renină) ; mecanismele extrarenale : sistemul nervos simpatic, potasiul seric şi angiotensina II. Aceasta din urmă scade secreţia de renină printr-un efect direct (feed-back negativ) la nivelul celulelor juxtaglomerulare (Vander, 1967). Secreţia de renină este inhibată şi de betablocante. Renina, enzimă proteolitică, acţionînd asupra unei alfa 2-globuline sintetizate de ficat (angiotensinogen), generează angiotensina I* (decapetid fără efect biologic, gm= 1140). Sub acţiunea enzimei de conversie (localizată în principal la nivelul plămînilor) din angiotensina I derivă angiotensina II (g.m = 890), octopeptid care stimulează direct producţia de aldosteron la nivelul zonei glomerulate a corticosuprarenalei.

---

* Angiotensina I = NH_2—Asp—Arg—Val—Thy—Ile—His—Pro—Phe—His—Leu—COOH; Angiotensina II = fără —His—Leu; Angiotensina III = fără Phe.

În acelaşi timp angiotensina II este şi un puternic vasoconstrictor. Ea stimulează în primul rînd conversia colesterol-pregnenolon, prima etapă în biosinteza aldosteronului. Acţiunea angiotensinei II este dependentă de concentraţia citosolică a calciului; concentraţia ei plasmatică este de 11,25—33,75 pmol/l (= 10—30 pg/ml).

Din angiotensina II (sub acţiunea angiotensinazelor) rezultă angiotensina III, compusă din 7 aminoacizi (gm 743), care continuă să aibă efect steroidogenetic.

La nivelul zonei glomerulate, concentraţia receptorilor pentru angiotensina II este crescută de angiotensina II şi de potasiu; saralazina se leagă de receptorii angiotensinei II, fiind un inhibitor competitiv al acesteia.

Enzima de conversie intervine atît în sinteza angiotensinei II, cît şi în degradarea bradikininei; astfel, inhibitorii enzimei de conversie (captopril) determină atît scăderea nivelului plasmatic al angiotensinei II (vasoconstrictor puternic) cît şi creşterea bradikininei plasmatice (vasodilatator puternic).

Heparina stimulează secreţia de aldosteron. Progesteronul intră în competiţie cu aldosteronul pentru receptorii aldosteronici, rezultînd un efect natriuretic.

Hormonul antidiuretic (ADH) la om este numit şi argininvasopresină (AVP)*, un nonapeptid constituit dintr-un nucleu hexapeptidic (care conţine o punte disulfidică) şi o catenă laterală cu 3 aminoacizi; ADH este sintetizat la nivelul hipotalamusului, în nucleii pereche supraoptic (SO) şi paraventricular (PV) (în aceşti nuclei, ADH şi oxitocina sînt sintetizaţi în neuroni separaţi).

Argininvasopresina (AVP), cu o greutate moleculară de 1054, şi neurofizina II (greutate moleculară de 10 000) au un precursor comun (propressophysin); precursorul AVP este compus din AVP la capătul N-terminal, un glicopeptid la capătul C-terminal şi neurofizina II, care se află între acestea Nicotina determină, în mod specific creşterea concentraţiei plasmatice a neurofizinei asociate AVP.

În nucleii SO şi PV, prohormonul (propressophysin) este sintetizat şi apoi împachetat în granule de neurosecreţie cu diametru de aproximativ

---

* Atît denumirile de hormon antidiuretic (ADH) cît şi cel de vasopresină (VP) au la origine atribuirea unei funcţii biologice; în primul caz se atribuie nonapeptidului efect antidiuretic (fiziologic), în al doilea caz efect hipertensiv farmacologic, de constricţie vasculară. Datorită izolării la alte specii a unor peptide asemănătoare chimic — în special a acelora care înlocuiesc Arg cu Lys — unii cercetători au „simţit" nevoia de a preciza un oarecare cadru „chimic" pentru hormonul hipotalamic. S-a ajuns astfel la argininvasopresină — faţă de lizin — vasopresină (AVP faţă de LVP). În acelaşi timp s-au izolat peptide asemănătoare cu acţiune biologică tonifiantă (în special a muşchilor netezi), care au primit genericul „tocinice" — oxitocina, vasotocina, isotocina, ş.a. În plus şi pentru aceşti compuşi s-au izolat izomeri Lys şi Arg. (Exemplu : Lysin vasotocina faţă de arginin vasotocina). Paradoxal, acest sistem chimico-biologic a „prins" în literatură în special la anglosaxoni. S-a ajuns astăzi a fi considerată de unica internaţională pentru hormonul antidiuretic ceea ce se atribuie hormonului ca acţiune farmacologică (vasopresică) şi nu cea fiziologică (antidiureza). Cu toate acestea patologia legată de diureză există atît ca hipofuncţie (diabetul insipid) cît şi ca hiperfuncţie (sindromul de secreţie inadecvată de ADH), în timp ce patologia legată de hiper sau hipovasopresie nu se întîlneşte în bolile cu hipo sau hiper ADH. Aceasta face ca în literatură să se vorbească la diabetul insipid şi fiziologie de AVP, iar la hiperfuncţie de SIADH, fenomen ce trădează inconsecvenţă. În acest capitol termenul ADH va fi preferat, dar din loc în loc în frază se va folosi şi termenul AVP.

200 nm ; pe măsura migrării granulelor de neurosecreție de-a lungul axonilor tractului supraopticoretrohipofizar, prohormonul este clivat progresiv în elementele componente. AVP este stocată la nivelul neurohipofizei, de unde este secretată printr-un proces de exocitoză dependent de calciu. Nivelul plasmatic normal al ADH este de 1—3 pmol/l = 1—3 pg/ /ml.

Activitatea vasopresinazei (enzima care metabolizează AVP) crește în cursul sarcinii, putînd agrava un diabet insipid parțial (Coculescu, 1986).

Secreția de ADH este stimulată în caz de creștere a osmolarității plasmatice sau în caz de hipovolemie. Cu toate modificările care apar în aportul hidric, activitatea fizică și mediul ambiant, osmolaritatea plasmatică se menține, în condiții normale, în limite strînse (între 280—295 mOsm/kg).

În reglarea secreției de ADH, rolul major îl deține osmolaritatea plasmatică ; principalul determinant al osmolarității plasmatice este natremia.

La o osmolaritate plasmatică sub 280 mOsm/kg, ADH scade sub 1 pg/ml. Peste osmolaritatea plasmatică de 280 mOsm/kg (pragul osmotic al secreției de ADH), ADH plasmatic crește în paralel cu osmolaritatea plasmatică. O creștere a osmolarității plasmatice cu numai 1% determină creșterea ADH plasmatic cu aproximativ 1 pmol/l (1 pg/ml).

Creșterea cu 2% (cu 5,8 mOsm/kg) a osmolarității plasmatice determină atît creșterea secreției de ADH, cît și apariția senzației de sete.

Dacă osmolaritatea plasmatică crește, apare o creștere lineară a nivelului plasmatic al ADH ; în schimb, dacă volemia scade cu mai mult de 10% apare o creștere exponențială a nivelului plasmatic al ADH.

Cînd osmolaritatea plasmatică este de 295 m Osm/kg, nivelul plasmatic al ADH este de aproximativ 5 pg/ml, o concentrație suficientă pentru un efect antidiuretic maxim ; la această osmolaritate plasmatică apare și senzația de sete.

Creșterea osmolarității plasmatice, determinate de glucoză sau uree, nu modifică (sau modifică nesemnificativ) secreția de ADH.

Neuronii osmoreceptori se află în hipotalamusul anterior, în imediata apropiere a nucleilor SO. Sensibilitatea osmoreceptorilor variază apreciabil de la individ la individ (intervin factori genetici). La indivizii cu o sensibilitate mare a osmoreceptorilor, modificarea osmolarității plasmatice cu numai 0,5 mOsm/kg (0,17 %) induce modificarea semnificativă a ADH plasmatic ; la extremitatea opusă a normalului, pentru a apare o modificare similară a ADH plasmatic este necesară modificarea osmolarității plasmatice cu 5 mOsm/kg (1,7%) (Robertson, 1985).

Sensibilitatea osmoreceptorilor este mai mare la vîrstnici (la aceeași osmolaritate plasmatică, ADH plasmatic este mai mare la vîrstnici decît la tineri) (Helderman, 1982). În același timp, la vîrstnici s-a evidențiat o scădere a răspunsului tubilor renali la ADH exogen (Goldstein, 1979).

Stimularea neuronilor osmoreceptori este direct proporțională cu gradul de deshidratare a acestor celule.

Este necesară o scădere cu 10% a volumului circulant pentru a apare o creștere a secreției de AVP (prin activarea baroreceptorilor extrarenali) și apariția senzației de sete (aceasta din urmă apare datorită angiotensinei II care rezultă în urma stimulării baroreceptorilor intrarenali de la nivelul aparatului juxtaglomerular ; fig. 34.3).

Din cei 180 de litri de apă filtraţi glomerular în fiecare zi, se excretă numai circa 1%. ADH stimulează reabsorbţia apei libere la nivelul tubilor colectori renali, fiind răspunzătoare de reabsorbţia a circa 15% din apa filtrată glomerular. Numai dozele farmacologice de ADH au efect vasoconstrictor.

Efectul antidiuretic al ADH poate fi redus prin scăderea hipertonicităţii interstiţiului medular. Pentru obţinerea osmolarităţii urinare maxime este necesară atît permeabilitatea tubilor colectori la apă (care este dependentă de ADH) cît şi hipertonicitatea medularei renale.

La nivelul tubilor colectori, în prezenţa ADH, are loc echilibrarea osmotică a lichidului tubular (care este hipoton) şi a interstiţiului medular (care este hiperton), rezultînd concentrarea urinii şi conservarea apei. În absenţa ADH (în diabetul insipid hipotalamic) sau cînd există lipsă de răspuns a tubilor colectori la ADH (diabet insipid nefrogen), permeabilitatea la apă a tubilor colectori este redusă.

Receptorii pentru ADH sînt de 2 tipuri : V$_1$ (vasculari) şi V$_2$ (renali). Receptorii V$_1$ se află nu numai la nivelul vaselor, ci şi la nivelul hepatocitelor şi trombocitelor.

Fixarea ADH pe receptorii V$_1$ duce la formarea a 2 mesageri intracelulari : 1, 4, 5 inozitol-trifosfat (IP$_3$) şi diacilglicerol (DAG) ; proteinkinaza C (enzimă dependentă de calciu) este activată de DAG (Thibonnier, 1987). AVP se leagă de receptorii V$_2$ de pe membrana contraluminală a tubilor colectori, determinînd stimularea adenilatciclazei, cu creşterea consecutivă a cAMP ; acesta din urmă duce la activarea proteinkinazei A. Rezultatul final este creşterea permeabilităţii pentru apă a membranei luminale. Unele organite intracelulare (microtubuli, microfilamente) sînt necesare pentru realizarea efectului ADH ; unii agenţi antimitotici (vinblastină, colchicină) inhibă efectul ADH prin producerea de leziuni la nivelul microtubulilor (Thibonnier, 1987).

Cortizolul poate inhiba secreţia de ADH, creşte metabolizarea hepatică a ADH şi antagonizează efectul ADH la nivelul tubilor colectori ; rezultatul este creşterea de către cortizol a diurezei apoase. Efectuarea testului de încărcare cu apă la cei cu boala Addison evidenţiază eliminarea cu întîrziere a apei. Dacă la un caz cu hipopituitarism parţial şi diabet insipid, apare şi un deficit de ACTH, rezultă ameliorarea diabetului insipid.

Atriopeptin (factorul natriuretic atrial). Termenul de atriopeptin este preferabil celui de factor natriuretic atrial deoarece hormonul peptidic, produs la nivelul cardiocitelor atriale, are multiple efecte biologice (nu numai efect natriuretic). Atriopeptinul este depozitat la nivelul cardiocitelor atriale, în granule specifice perinucleare, sub forma prohormonului (atriopeptigen), care are 126 aminoacizi. Numărul granulelor specifice creşte în caz de hipovolemie şi scade după administrarea de DOCA sau de NaCl în exces.

Într-un studiu experimental, De Bold şi colab. (1981) au demonstrat că un extract atrial (nu şi cel de miocard ventricular) injectat i.v. determină în scurt timp un puternic efect diuretic şi natriuretic.

Stimuli ai secreţiei de atriopeptin sînt creşterea volemiei, creşterea presiunii în atriul drept şi argininvasopresina (ADH) (Abramow, 1986).

În afară de efectul diuretic şi natriuretic, atriopeptinul are efect vasodilatator (ducînd la scăderea tensiunii arteriale), inhibă secreţia de aldosteron şi inhibă secreţia de ADH.

Administrarea i.v. de atriopeptin la hipertensivi determină o scădere moderată şi tranzitorie a tensiunii arteriale (în principal datorită dilataţiei arteriolare).

Faţă de diureticele uzuale are avantajul că puternicul efect diuretic şi natriuretic se asociază cu potasiu urinar redus (datorită inhibării secreţiei de aldosteron).

Efectul diuretic şi natriuretic este rezultatul creşterii filtrării glomerulare (trebuie precizat că apare la doze de atriopeptin care scad tensiunea arterială), al inhibării secreţiei de aldosteron şi a celei de ADH.

Spre deosebire de compusul digitalic endogen, atriopeptinul nu inhibă Na-K ATP-aza (tabelul 34.VIII).

Tabelul 34.VIII

Deosebiri şi similitudini între atriopeptin şi factorul digitalis-like endogen

Atriopeptin	Factorul digitalis-like endogen
Peptid	(Probabil) Steroid
Produs de cardiocitele atriale	Produs (în principal) de corticosuprarenală
Efect vasodilatator	Efect vasoconstrictor
Scade tensiunea arterială	Creşte tensiunea arterială
Efect natriuretic	Efect natriuretic
Este eliberat în caz de hipervolemie	Este eliberat în caz de hipervolemie
Nu inhibă Na-K ATPaza	Inhibă Na-K ATPaza

Atriopetin—28 este forma circulantă majoră şi reprezintă fragmentul C-terminal (99—126) al atriopeptigenului (1—126). Mesagerul secund al atriopeptinului este cGMP. Nivelul plasmatic bazal al atriopeptinului (RIA), cu o dietă normosodată, este 25±5 pg/ml; la vîrstnici, nivelul plasmatic al hormonului este semnificativ mai mare decît la tineri.

Atriopeptinul plasmatic nu este crescut în HTA esenţială necomplicată.

Atriopeptinul are multiple efecte inhibitorii la nivelul sistemului renină-angiotensină-aldosteron: reduce secreţia de renină, inhibă efectul vasoconstrictor al angiotensinei II şi inhibă secreţia de aldosteron.

Atriopeptinul şi ADH au efecte opuse la nivel vascular şi renal (fig. 34.7). ADH stimulează secreţia de atriopeptin prin legarea de receptorii V_1 (vasculari); DDAVP (un analog al AVP lipsit de efect vasopresor) nu stimulează secreţia de atriopeptin. Atriopeptinul inhibă atît secreţia, cît şi efectul antidiuretic al ADH (fig. 34.7).

Factorul digitalis—like endogen (endoxin). Concentraţia mare de potasiu şi concentraţia mică de sodiu din lichidul intracelular (LIC) — comparativ cu lichidul extracelular (LEC) — rezultă din transportul transmembranar activ al ionilor de sodiu și potasiu care se realizează grație Na-K-ATP-azei (pentru fiecare 2 ioni de potasiu introduși în LIC, sînt scoși —din LIC—3 ioni de sodiu). Enzima amintită este inhibată de digitalice, care se leagă de un receptor aflat la nivelul feței externe a subunității catalitice (Haddy, 1987). Compusul digitalic endogen inhibă Na-K-ATP-aza, acționînd la nivelul receptorilor digitalici amintiți; se combină cu anticorpii antidigoxin și inhibă interacțiunea digoxin-anticorpi antidigoxin (interferă cu dozarea radioimunologică a digoxinului).

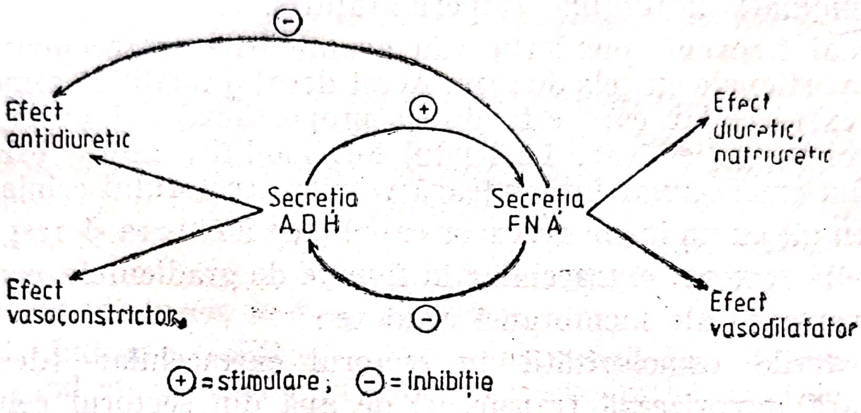


Fig. 34.7. — Interrelații între atriopeptin (FNA) și hormonul antidiuretic (ADH).

Se pare că este vorba de un compus steroid, cu greutatea moleculară sub 500, termostabil, cu origine în corticosuprarenală și a cărui producere este sub control hipotalmic (Cloix, 1986; tabelul 34.VIII). Compusul digitalic endogen circulă în sînge legat, se pare, de o proteină de transport.

Pe 2 modele experimentale de HTA cu renină scăzută, administrarea intravenoasă de anticorpi antidigoxin a dus la scăderea valorilor tensiunii arteriale (Haddy și Pamnani, 1985). La 2 cîini cu circulație încrucișată, creșterea volemiei la unul dintre ei a determinat natriureză la celălalt (De Wardener și Clarkson, 1985).

Creșterea volemiei duce la eliberarea crescută de compus digitalic endogen, care inhibă Na-K-ATPaza la nivel renal (și rezultă un efect natriuretic, care tinde să normalizeze volemia) și la nivel arteriolar (rezultînd arterioloconstricție, cu creșterea tensiunii arteriale); acțiunea la nivel arteriolar are, deci, urmări nedorite (spre deosebire de efectul natriuretic, care este unul favorabil).

Compusul digitalic endogen scade reabsorbția tubulară de sodiu.

Prin inhibarea Na-K-ATPazei la nivel arteriolar, compusul digitalic endogen duce la creșterea sodiului intracelular, care duce la creșterea calciului intracelular (printr-un mecanism de schimb sodiu-calciu) și la arterioloconstricție. Se presupune că în hipertensiunea esențială există un defect renal de cauză genetică în excreția de sodiu, care devine aparent în caz de ingestie crescută de NaCl. Creșterea volemiei duce la eliberarea crescută a compusului digitalic endogen; acesta are pe de o parte efect natriuretic și pe de altă parte determină arterioloconstricție, cu creșterea tensiunii arteriale (Cloix, 1986).

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI HIDROELECTROLITIC

În numeroase afecțiuni se produc alterări ale echilibrului hidroelectrolitic; cunoașterea și corectarea lor are o importanță terapeutică majoră. De cele mai multe ori ele sînt consecința dezechilibrului între aport și pierderi; dezechilibrele grave pot genera modificări cantitative ale volumului sectorului extracelular caracterizate prin:

— pierderi hidrosaline (deshidratare);

— acumulări hidrosaline (hiperhidratare).

Cel mai frecvent, pierderile sau acumulările extracelulare de apă nu sînt proporționale cu cele de sare. Acest decalaj modifică osmolaritatea sectorului extracelular care este direct proporțională și dependentă de variațiile concentrației Na^+. La rîndul lor, modificările de osmolaritate ale sectorului extracelular influențează volumul sectorului celular. Acesta poate fi asemuit cu un imens rezervor capabil de a elibera și respectiv prelua lichide din sectorul extracelular în funcție de gradientele osmotice pe cele două versante ale membranei celulare:

— creșterile osmolarității în sectorul extracelular (deshidratare hiperosmolară) favorizează transferuri de apă din sectorul celular spre interstițiu (deshidratare globală);

— scăderile osmolarității în sectorul extracelular (deshidratare hipoosmolară) favorizează deplasarea apei în sens invers, din interstițiu spre sectorul celular (hiperhidratare celulară);

— creșterile sau scăderile de volum ale sectorului extracelular neînsoțite de modificări ale osmolarității (deshidratare izotonă) nu afectează sectorul celular.

Cele de mai sus permit să se vorbească despre deshidratare și hiperhidratare hiper-, izo- și hipotone.

Deshidratarea

Noțiunea de deshidratare se referă la deficitul de apă și sare, asociat constant cu alte tulburări electrolitice (dezechilibru acidobazic, deficit de K^+ etc.). Deshidratarea poate fi produsă de o serie de tulburări ale aportului și/sau ale eliminărilor hidrosaline, consecința finală fiind în primul rînd instalarea unui bilanț hidric negativ. Raportul dintre apă și Na^+ din lichidul pierdut constituie criteriul care permite împărțirea deshidratării în:

— deshidratare hipertonă sau hiperosmolară: proporțional se pierde mai multă apă decît Na^+ (= pierderi hipotone);

— deshidratare hipotonă sau hipoosmolară: proporțional se pierde mai mult Na^+ decît apă (=pierderi hipertone);

— deshidratare izotonă sau normoosmolară: pierderi de apă proporționale cu cele de Na^+ (= pierderi izotone).

Deshidratarea hipertonă

Deshidratarea hipertonă sau hiperosmolară (în realitate deshidratări globale) este produsă de :

— **aport hidric insuficient** prin alterări ale senzaţiei de sete (la bolnavi psihici, bolnavi cu stare de conştienţă alterată etc.) sau prin suprimarea acesteia (la comatoşi bolnavi traumatizaţi, răniţi neasistaţi etc.). Uneori ingestia şi (sau) absorbţia apei devine imposibilă nu prin suspendarea senzaţiei de sete, ci prin trismus (tetanos), turbare (fobie de apă), plăgi maxilofaciale, disfagie, stenoze esofagiene, cardinale sau pilorice etc.) ;

— **pierderile de apă şi electroliţi prin hipersudoraţie.** La omul normal sudoarea este un lichid hipoton faţă de plasmă. Pierderile mari ale unor astfel de lichide (transpiraţii profuze) pot fi produse de activităţile fizice intense într-o ambianţă supraîncălzită, încărcată de vapori de apă (la furnalişti, topitori, soldaţi în marş forţat, rînduri strînse şi echipament greu etc.), de stările febrile cu hipersudoraţie. În raport cu această modalitate de producere a deshidratării :

— deficitele hidroelectrolitice, care se instalează în circumstanţele de mai sus depind nu numai de intensitatea transpiraţiei, ci şi de cantitatea de lichide ingerate înainte şi în timpul sudoraţiei, precum şi de calitatea lor ;

— ingestia prealabilă de apă ca atare sau tentativele de corectare a pierderilor prin hipersudoraţie cu apă ca atare nu numai că nu corectează dar accentuează deshidratarea ;

— la bolnavii cu insuficienţă corticosuprarenală şi la cei cu mucoviscidoză, transpiraţiile profuze realizează deshidratări izotone deoarece în aceste afecţiuni concentraţia ionului de Na^+ în sudoare este aproape de cea plasmatică.

— **pierderile de apă şi electroliţi prin sucurile digestive.** Cu excepţia bilei şi a sucului pancreatic care sînt aproape izotone, celelalte sucuri digestive sînt hipotone faţă de plasmă (tabelele 34.III, 34.IV) ; pierderea lor produce (în funcţie de lichidul digestiv pierdut) deshidratare mai mult sau mai puţin hipertonă (hiperosmolară). Astfel de deshidratare poate fi determinată de vărsături (stenoze şi spasme pilorice, ocluzii intestinale, graviditate, intoxicaţii), diarei profuze (infecţioase, toxice), fistule digestive, spălături sau aspiraţii gastrice repetate.

Deshidratarea care se instalează în circumstanţele de mai sus se însoţeşte de tulburări ale echilibrului acidobazic. Gravitatea şi sensul lor variază în funcţie de natura lichidului pierdut ; pierderile de lichide digestive se însoţesc de alcaloză metabolică cînd lichidele pierdute provin din stomac şi de acidoză metabolică cînd provin din intestin.

Un loc aparte îl ocupă deshidratarea hipertonă (hiperosmolară) produsă de vărsături şi diaree, foarte grave la sugari. În afară de faptul că sugarul nu îşi poate manifesta senzaţia de sete, gravitatea deshidratării hipertone este consecinţa sumării pierderilor lichidiene prin diaree şi vărsături cu pierderea de lichide prin transpiraţie, hiperventilaţie şi poliurie (rinichiul sugarului este incapabil de a concentra urina).

— **pierderile hidroelectrolitice hipotone de origine renală** se produc din următoarele cauze:

— diureza osmotică care realizează deshidratare hipertonă numai dacă se însoţeşte de diminuarea sau suspendarea aportului hidric (de exemplu, în acidoza diabetică, azotemii, diabet insipid etc.). La diabeticii decompensaţi, glucozuria intensă provoacă concomitent poliurie caracterizată prin eliminări crescute de apă şi ioni de sodiu. Acestea sînt compensate printr-un aport corespunzător. Dacă din cauza acidozei diabetice grave, bolnavul pierde starea de conştienţă (devine obnubilat), senzaţia de sete se atenuează şi deci scade aportul. La aceasta se adaugă şi pierderile hidroelectrolitice suplimentare prin hiperventilaţie şi vărsături toate concurînd la instalarea unei deshidratări hipertone severe. Diureza osmotică este produsă şi de filtrarea glomerulară a unor mari cantităţi de uree. Dacă la aceasta se supraadaugă tuburări ale senzaţiei de sete (stări de obnubilare sau comă uremică), diminuează şi aportul; consecutiv, se ajunge la deshidratare hipertonă (hiperosmolară);

— secreţia insuficientă de ADH (diabet insipid hipotalamic) sau lipsa de receptivitate a celulelor tubilor uriniferi la hormonul antidiuretic endogen sau exogen (diabetul insipid nefrogen): ambele împrejurări produc poliurie cu urini foarte diluate (greutate specifică 1001—1005) şi osmolaritate redusă (50—200 mOsm/l). În aceste circumstanţe pierderile hidroelectrolitice sînt corectate printr-un aport adecvat, senzaţia de sete fiind conservată. Dacă pierderile renale hidroelectrolitice nu sînt corectate adecvat, de exemplu în stările comatoase sau datorită instalării acute a diabetului insipid (posttraumatic) se poate ajunge şi pe această cale la deshidratare hipertonă severă;

— nefropatiile cronice cu insuficienţă renală compensată (prin poliurie);

— nefropatiile dobîndite caracterizate prin incapacitatea rinichiului de a conserva apa (nefrita cu pierderi de apă prezentă la bolnavii cu nefropatii obstructive, mielon multiplu, boala amiloidă etc.);

— deficitele de K^+, hipercalcemiile etc.

În toate aceste circumstanţe, deshidratarea hiperosmolară se instalează atunci cînd, din diverse motive, pierderile hidroelectrolitice crescute nu sînt corectate adecvat. Greşelile terapeutice care provoacă dar cel mai frecvent agravează deshidratările hiperosmolare sînt:

— înlocuirea lichidelor pierdute prin administrare (orală sau parenterală) de soluţii sodate hipertone;

— perfuziile rapide de soluţii glucozate: provoacă diureză osmotică şi pe această cale agravează deshidratarea;

— administrarea prin sondă gastrică a unor cantităţi mari de sare, potasiu, glucoză, hidrolizate de proteine etc.: realizează în intestin un mediu hiperton care atrage în lumen mari cantităţi de lichide;

— alimentarea copiilor foarte mici cu lapte de vacă nediluat: creează în lumen hipertonie lichidiană care atrage apa din vasele parietale.

— **stările patologice caracterizate prin hiperventilaţie şi febră** (frecvente la bolnavii traheostomizaţi) permit pierderea unor cantităţi mari de lichide hipotone prin perspiraţie insensibilă şi sensibilă.

★

Pierderile de apă proporţional superioare celor de Na$^+$, adică pierderea de lichide hipoosmolare, produc deshidratări caracterizate prin hiperosmolaritatea lichidelor extracelulare. Acestea stimulează secreţia de ADH şi aldosteron, urmată de scăderea compensatorie a eliminărilor hidrosaline urinale şi sudorale, care tind să corecteze deshidratarea hipertonă. În acelaşi timp senzaţia de sete, stimulată de deshidratare, crescînd corespunzător aportul de apă, contribuie şi ea la corectarea deshidratării (se realizează echilibrul osmotic pe ambele versante ale membranei celulare). Dacă aportul de apă nu este posibil, corecţia hiperosmolarităţii extracelulare se face prin atragerea apei din celule. Se produce astfel deshidratare celulară. Consecinţa : alterări ale metabolismului celular, urmate de „descărcări" de K$^+$: pierderile de K$^+$ celular scad presiunea osmotică în celule. Acest fapt permite unor cantităţi de apă să părăsească celulele ; în primele zile, se elimină prin urină apa şi sarea din sectorul extracelular ; apoi, concomitent cu scăderea eliminării acestora, cresc eliminările urinare de K$^+$.

Compensarea hipertoniei extracelulare prin „scoaterea" apei din celule corectează totdeauna insuficient deshidratările. În acelaşi timp „scoaterea" apei din celule (urmată de hipertonia celulară) realizează deshidratare globală. În cadrul acesteia, pierderile hidrosaline din cele două sectoare lichidiene sînt inegale : de exemplu dacă se pierd 5 litri de lichid hipoton, trei provin din sectorul celular şi două din cel extracelular. Din cei doi litri de apă pierduţi din sectorul extracelular, numai 25% provin din compartimentul intravascular. Se estimează că în deshidratările hiperosmolare, diminuarea volemiei nu depăşeşte 1/10—1/15 din cantitatea globală a lichidelor pierdute, deoarece pierderile se repartizează în toate comportamentele hidrice.

Manifestările clinice ale deshidratării hiperosmolare sînt puţin evidente deoarece pierderile hidrosaline sînt repartizate, deşi inegal,în toate sectoarele şi compartimentele. Acestea explică scăderea moderată a volemiei. În plus, cazurile grave de deshidratare hiperosmolară se manifestă prin sete chinuitoare, facies deshidratat, globi oculari hipotoni şi înfundaţi în orbite, mucoase uscate, limba „prăjită", dificultăţi de deglutiţie şi fonaţie, diminuarea turgorului pielei şi persistenţa pliului cutanat, lipsa transpiraţiei cu consecinţe asupra termolizei („febră de deshidratare"), pierderi de greutate, bradicardie, hipotensiune, oligurie, şi în cazuri foarte grave, manifestări neuropsihice (astenie, somnolenţă, agitaţie, halucinaţii, tremurături musculare, tulburări de ritm respirator, confuzie mintală etc.) ; cînd pierderile hidroelectrice depăşesc 1/15—1/25 din greutatea corporală se instalează starea de comă cu sfîrşit letal prin stop respirator.

Deshidratarea hipotonă

Deshidratarea hipotonă sau hipoosmolară este produsă :

— prin pierderile de Na$^+$ în exces faţă de pierderile de apă (proporţional se pierde mai multă sare decît apă) ;

— prin sechestrarea de Na$^+$ în ţesuturi ;

— prin anumite greşeli terapeutice.

Pierderi de Na^+ se întîlnesc în:

— toate condițiile patologice în care rinichiul și-a pierdut capacitatea de a reține Na^+. Acestea apar în insuficiența renală cronică în stadiul poliuric, „nefrita care pierde sare", afecțiunile medularei renale (pielonefrite, rinichi polichistic, etc.). În toate aceste condiții pierderile de Na^+, în general mici, sînt compensate printr-un aport suplimentar de sare; dacă aportul de sare, interzis cu scop terapeutic, „sărăcește" capitalul de Na^+ al organismului, se instalează deshidratarea hipoosmolară. Aceleași fenomene pot să se instaleze în faza poliurică a insuficienței renale acute sau prin poliuria care apare după înlăturarea unui obstacol de lungă durată instalat în căile de scurgere a urinei (prostatectomie);

— unele afecțiuni neurologice (tumori, traumatisme, sau accidente vasculare cerebrale, meningite, encefalite, etc.) care, prin mecanisme necunoscute favorizează pierderile excesive de Na^+;

— insuficiența corticosuprarenală care, prin lipsa mineralocorticoizilor, permite pierderi urinare excesive de Na^+ însoțite probabil de migrarea ionilor de sodiu în oase și (sau) în celule. Se realizează astfel un sindrom tipic de deshidratare hipoosmolară, însoțit de hiperpotasemie și acidoză metabolică;

— puncții repetate pentru evacuarea transsudatelor acumulate în pelură sau peritoneu. Pe această cale mecanismul este spoliat de apă și electroliți, cît și de proteine.

Sechestrarea de Na^+ în țesuturi sau lichide transcelulare poate fi produsă de:

— inflamațiile exudative pleurale sau peritoneale;

— arsuri (în primele trei zile de la accident Na^+ este sechestrat în zonele arse);

— acumularea de lichide digestive în intestin datorită ocluziilor, sau în stomac prin dilatație gastrică acută. Deshidratarea în aceste condiții este agravată de aspirația lichidelor acumulate în stomac și (sau) de vărsăturile care însoțesc ocluziile intestinale. De reținut că sucurile digestive (cu unele excepții) sînt hipotone și deci pierderea sau acumularea lor în compartimentul transcelular determină deshidratare hiperosmolară. Doar fistulele digestive înalte prin care se pierd suc pancreatic și bilă, bogate în Na^+, produc deshidratare izo- sau chiar hipoosmolară.

La baza producerii sau chiar agravării deshidratării hipoosmolare pot sta anumite **greșeli terapeutice**:

— administrarea îndelungată de diuretice (acetazolamidă, clorotiazidă, diuretice mercuriale etc.) în special la ciroticii cu ascită;

— rațional, în toate condițiile patologice caracterizate prin pierderi hidrosaline, înlocuirea pierderilor se începe obligatoriu (dacă rinichiul nu prezintă alterări severe) prin administrarea de lichide electrolitice cu un conținut ridicat de Na^+; numai ulterior se administrează soluții glucozate. Dacă înlocuirea lichidelor pierdute se începe cu administrarea de soluții glucozate se produce poliurie osmotică, care agravează deshidratarea, prin creșterea eliminărilor hidrosaline pe cale renală.

Pierderile de Na^+, proporțional superioare celor hidrice, tind să scadă presiunea osmotică a lichidelor extracelulare. Aceasta inhibă secreția de ADH; poliuria apoasă consecutivă permite pierderea unor cantităţi apreciabile de apă din organism şi respectiv hipovolemie. În evoluţie, însă, pierderile de sare nu se mai însoţesc de eliminări hidrice, şi, ca urmare, se instalează hipotonia, care, asociată hipervolemiei, stimulează secreţia de ADH cu diminuarea consecutivă a diurezei datorită retenţiei de apă în exces faţă de Na^+. Se ajunge la scăderea presiunii osmotice a lichidelor extracelulare prin hiponatremie persistentă, care favorizează transferul de apă din sectorul extracelular în cel celular. Se realizează astfel un sindrom complex de deshidratare extracelulară cu hiperhidratare celulară.

Manifestările clinice ale deshidratărilor hipoosmolare sînt cele ale unei deshidratări extracelulare grave, neînsoţite de sete, dar cu tulburări datorită hipovolemiei. Cînd pierderile hiposaline se produc rapid predomină simptomatologia colapsului hipovolemic; cînd deficitul sodic este foarte intens apar manifestările nervoase ale hiperhidtratării celulare sub formă de greaţă de apă, crampe musculare, confuzie, delir şi chiar comă.

Deshidratarea izotonă

Deshidratarea izotonă sau normoosmolară, consecinţă a pierderilor echilibrate de apă şi electroliţi, este produsă de:

— hemoragii acute de intensitate medie sau gravă;

— pierderi plasmatice marcate, localizate (pancreatite acute, peritonite generalizate etc.), sau difuze (arsuri întinse, intoxicaţii cu hipnotice sau CO, şoc caloric etc.);

— pierderi importante de lichide digestive cu tonicitate apropiată de cea a plasmei (vărsături incoercibile, diarei profuze, fistule gastrointestinale sau biliare etc.);

— administrarea unor mari cantităţi de diuretice;

— evacuări repetate ale lichidelor de ascită;

— transpiraţii abundente la bolnavi suferind de mucoviscidoză sau insuficienţă corticosuprarenală.

În toate aceste circumstanţe reducerea cu 2—3% a volumului LEC înseamnă pierderea a 40—60 mmol sodiu; pierderea determină absenţa sodiului în urină, fără a produce modificări hemodinamice semnificative. Este un fapt care ilustrează marea sensibilitate a mecanismelor renale de conservare a Na^+. Scăderea volumului circulant duce atît la activarea baroreceptorilor extrarenali (atriu stîng, glomus carotidian, crosa aortei) cît şi la stimularea baroreceptorilor intrarenali (aparatul juxtaglomerular), cu activarea consecutivă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Activarea baroreceptorilor extrarenali determină eliberarea de catecolamine şi de ADH; eliberarea de catecolamine apare mai precoce decît cea de ADH (aceasta din urmă apare numai cînd volemia scade cu cca 10%).

Atît catecolaminele cît şi angiotensina II determină vasoconstricţie periferică: creşterea rezistenţei arteriolare şi venoconstricţie. Creşterea rezistenţei arteriolare contribuie la mărirea tensiunii arteriale şi duce, prin scăderea presiunii hidrostatice capilare, la transferul de lichid din spaţiul interstiţial în cel intravascular.

În afară de efectul vasoconstrictor, angiotensina II stimulează:

— secreţia de aldosteron, ducînd la conservarea sodiului;

— centrul setei (efect dipsogen).

La cele de mai sus trebuie adăugat efectul vasodilatator renal al prostaglandinelor, cu rol major în protejarea rinichilor de ischemia consecutivă reducerii volumului circulant. De aceea în caz de hipovolemie se contraindică administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine (aspirină, indometacin; Andreoli, 1985).

Manifestările clinice de hipovolemie (hipotensiune arterială cu accentuare ortostatică, tahicardie, extremităţi reci, oligurie, vene colabate) depind de mărimea şi rapiditatea pierderii de lichide, de natura lichidului pierdut (apă şi sodiu, sînge sau plasmă) şi de răspunsul aparatului cardiovascular la scăderea volumului circulant.

De reţinut că:

— în şocul septic, în care nu scade volemia ci creşte patul vascular (conţinătorul), hipotensiunea arterială şi oliguria se asociază cu extremităţi calde;

— prin pierderea acută a unui litru de sînge, reducînd brusc volemia cu 20%, rezultă tendinţă la colaps;

— pierderea prelungită (cronică) a aceleiaşi cantităţi de sînge, permite transferul de lichid interstiţial în vas, cu refacerea parţială a volemiei.

— în caz de reducere a volemiei, vasoconstricţia periferică şi tahicardia reprezintă mecanisme compensatorii importante;

— manifestările hipovolemiei sînt amplificate la bolnavi la care rezerva miocardică este scăzută sau la cei la care este afectat sistemul nervos simpatic (de exemplu la diabeticii cu neuropatie autonomă);

— un litru de soluţie glucozată izotonă (5%) creşte volemia cu circa 100 ml (2%), pe cînd un litru de ser fiziologic determină o creştere a volumului circulant cu circa 300 ml (6%) (Andreoli, 1985).

In rezumat, în deshidratarea izoosmolară raportul dintre apa şi sarea pierdute fiind proporţional echilibrate, osmolaritatea lichidelor extracelulare se menţine în limite normale şi deci nu modifică semnificativ volumul lichidelor celulare. În schimb scade volumul lichidelor interstiţiale. Această scădere explică tulburările hemodinamice care domină tabloul clinic al deshidratării izoosmolare. Prin pierderi lichidiene izotone rapide şi masive, deshidratarea izoosmolară îmbracă caracteristicile unui şoc hipovolemic. Hipovolemia, caracteristică tuturor formelor de deshidratare izotonă, are ca urmare:

— scăderea debitului cardiac şi tahicardia;

— hipotensiune arterială sistemică cu tendinţă la colaps;

— senzaţia constantă de sete;

— scăderea fluxului sanguin renal cu caracter compensator (redistribuţie de sînge cu centralizarea circulaţiei), însoţit de scăderea filtrării glomerulare şi a diurezei;

— descărcări de hormoni hipofizari şi corticosuprarenalieni, care stau la baza diminuării eliminărilor de apă şi sare prin urină.

Hiperhidratarea

Hiperhidratarea este un sindrom caracterizat printr-un bilanţ hidric pozitiv, însoţit uneori de retenţie salină. El poate fi hiperton, izoton (edemele) şi hipoton (global).

Hiperhidratarea hipertonă

Hiperhidratarea hipertonă reprezintă un proces de retenţie hidrosalină în care predomină retenţia sodată în raport cu cea hidrică. Această tulburare a echilibrului hidroelectrolitic poate apare după administrarea unor cantităţi mari de soluţii saline hipertone, după ingestia de lichide hipertone (naufragiaţii care beau apă de mare), după corticoterapie prelungită, în unele endocrinopatii (sindromul Cushing, hiperaldosterenismul primar).

Acumularea de lichide hipertone în LEC determină un transfer de lichide din LIC în LEC, cu creşterea suplimentară a volumului LEC; rezultă astfel o tulburare hidroelectrolitică mixtă: hiperhidratare extracelulară cu deshidratare celulară. Sindromul asociază manifestări de depleţie hidrosalină celulară (sete vie, uscăciunea mucoasei bucofaringiene) cu manifestări de retenţie hidrosalină extracelulară (hipertensiune arterială, edeme).

Hiperhidratarea izotonă (*edemul*)

Hiperhidratarea izotonă este consecinţa acumulărilor anormale de lichide izotone în compartimentul interstiţial, fără modificarea volumului LIC. Cînd aceste acumulări anormale de lichid în compartimentul cuprins între membrana capilară (semipermeabilă) şi cea celulară (permeabilă selectiv) depăşesc anumite limite, se realizează edemul. Prima membrană, cea capilară, constituită dintr-un strat mic de celule endoteliale, aşezate pe o membrană bazală formată dintr-un gel mucopolizaharidic foarte vîscos, permite trecerea liberă în ambele sensuri a apei şi electroliţilor, dar se opune ieşirii din vase a macromoleculelor proteice. Această opoziţie face ca membrana capilară să menţină un gradient coloid-osmotic între vas şi interstiţiu, mai exact între compartimentul intra- şi cel extravascular, în favoarea primului (25—30 mmHg faţă de 0 mmHg).

Ultima membrană, şi anume cea celulară, a cărei constituţie este complexă (lipoproteică), poate fi străbătută de apă, dar are o permeabilitate selectivă pentru electroliţi. Prin cele două membrane se produc permanent intense schimburi lichidiene, determinate de modificările gradientelor osmotice, de o parte şi de alta a membranelor, consecutiv diferitelor activităţi funcţionale. Se vorbeşte chiar de o presiune efectivă de filtrare: suma algebrică a celor două categorii de forţe presionale cu acţiune antagonistă. Aceste forţe, descrise de Starling, sînt:

— presiunea hidrostatică intercapilară creată de sistola ventriculară. Ea are valori de aproximativ 40—45 mmHg la capătul arteriolar. Aceste valori scad treptat spre capătul venos al capilarului unde nu depăşesc 10—15 mmHg. Presiunea hidrostatică reprezintă principala forţă care „împinge" apa din capilar în interstiţiu;

— presiunea coloidosmotică dezvoltată de proteinele plasmatice (la valori normale ale proteinemiei egale cu 25—30 mmHg). Ea tinde, pe de o parte, să „reţină" şi, pe de altă parte, să „readucă" apa din ţesuturi în capilar şi are o valoare egală de-a lungul întregului capilar;

— tensiunea elastică a ţesuturilor exercită asupra vaselor care se opune extravazării apei din vas şi are valori de aproximativ 2—5 mmHg.

La aceste forțe tensionale (fizice) se adaugă :

— drenajul limfatic care asigură reîntoarcerea indirectă în circulația sistemică a unei anumite cantități din lichidele extravazate din vas în interstițiu ;

— integritatea morfofuncțională a membranei capilare ;

— hidrofila țesuturilor.

În condiții normale, la capătul arteriolar al capilarului, presiunea hidrostatică (40—45 mmHg) care este superioară celei coloidosmotice (25—30 mmHg) permite ieșirea apei din vas în interstițiu ; la capătul venular, presiunea coloidosmotică (25—30 mmHg) superioară celei hidrostatice (10—15 mmHg) permite reîntoarcerea apei din interstițiu în vas. În afară de reîntoarcerea directă în vas, apa vine înapoi și în mod indirect pe calea drenajului limfatic. În sfîrșit, în afara presiunii coloidosmotice, la extravazarea apei în interstițiu se opun tensiunea elastică a țesuturilor ; gradul de hidrofilie, variabil de la țesut la țesut, favorizează în măsură mai mare sau mai mică ieșirea apei spre interstițiu (fig. 34.8).

În condiții patologice (fig. 34.9) echilibrul dintre forțele care asigură circulația capilar-interstițiu-capilar este „rupt", în sensul creșterii presiunii hidrostatice, a hidrofilei țesuturilor, a permeabilității membranei capilare și/sau a scăderii presiunii coloidosmotice, a elasticității țesuturilor și a drenajului limfatic. Cu alte cuvinte, condițiile patologice conduc fie la creșterea eficienței factorilor ce asigură extravazarea apei în interstițiu (presiunea hidrostatică, permeabilitatea capilară, tensiunea elastică a țesuturilor), fie diminuarea eficienței factorilor ce asigură reîntoarcerea lichidelor extravazate, în capilar (presiunea coloidosmotică, drenajul limfatic, hidrofila tisulară).

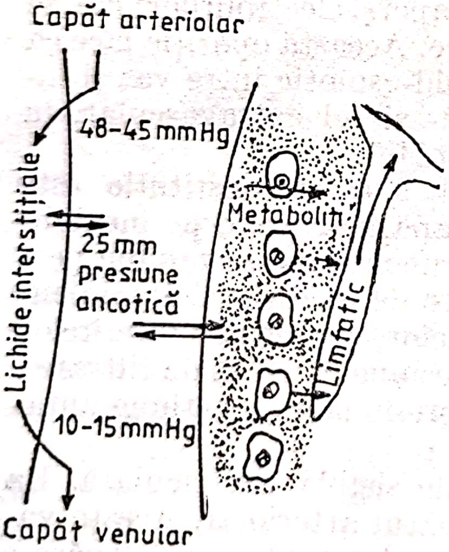


Fig. 34.8. — Schema schimburilor lichidiene dintre compartimentul plasmatic și cel interstițial.

Uneori hiperhidratarea interstițială debutează fie prin creșterea presiunii hidrostatice sau a hidrofilei tisulare, fie prin scăderea presiunii coloidosmotice sau a tensiunii elastice a țesuturilor. Alteori momentul declanșant este reprezentat de alterarea primară a permeabilității membranei capilare datorită hipoxiei, acidozei, unor substanțe toxice, unor substanțe biologic active (histamină) cu impact imunologic, termic, mecanic, chimic. Alterarea este reprezentată de creșterea permeabilității, care, în aceste condiții, permite ieșirea proteinelor din vas în interstițiu. Consecința : scăderea presiunii coloidosmotice în vas și creșterea ei în interstițiu care diminuă capacitatea de reținere a apei în capilar și o crește pe cea de reținere a apei în interstițiu.

În rezumat, se consideră că edemele apar ca rezultat al dereglării raportului dintre forțele presionale ce dirijează intrările și ieșirile de lichid în și din compartimentul interstițial, prin predominența relativă sau absolută a primului grup, urmată de creșterea volumului lichidelor interstițiale. Se consideră, de asemenea, că dereglările amintite pot fi consecința fie a alterării circulației lichidiene în sensul capilar-interstițiu, prin membrana capilară, fie a circulației celulă-interstițiu, prin membrana celulară; primul mecanism este demonstrat; al doilea rămîne doar ipotetic.

În funcție de mecanismul de producere și de repercusiunile pe care le exercită asupra echilibrului hidroelectrolitic, edemele se clasifică în locale, regionale și sistemice.

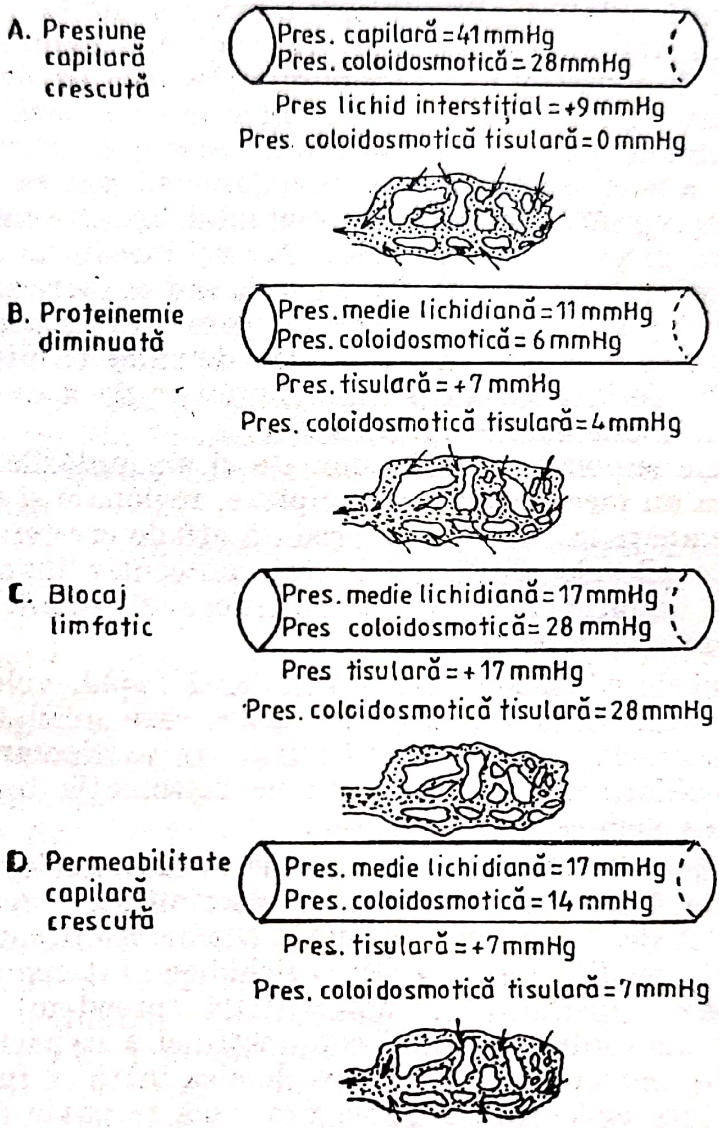

A. Presiune capilară crescută
Pres. capilară = 41 mmHg
Pres. coloidosmotică = 28 mmHg
Pres lichid interstițial = +9 mmHg
Pres. coloidosmotică tisulară = 0 mmHg
B. Proteinemie diminuată
Pres. medie lichidiană = 11 mmHg
Pres. coloidosmotică = 6 mmHg
Pres. tisulară = +7 mmHg
Pres. coloidosmotică tisulară = 4 mmHg
C. Blocaj limfatic
Pres. medie lichidiană = 17 mmHg
Pres coloidosmotică = 28 mmHg
Pres tisulară = +17 mmHg
Pres. coloidosmotică tisulară = 28 mmHg
D. Permeabilitate capilară crescută
Pres. medie lichidiană = 17 mmHg
Pres. coloidosmotică = 14 mmHg
Pres. tisulară = +7 mmHg
Pres. coloidosmotică tisulară = 7 mmHg

Fig. 34.9. — Schema mecanismelor principale de producere a edemelor.

Edemele locale (fig. 34.9D) sînt consecința alterării localizate a permeabilității membranei capilare, consecutivă hipoxiei, acțiunii unor agenți etiologici cu efecte locale (acidoza) și/sau a unor variate substanțe biologic active (de tipul histaminei). Edeme locale caracteristice sînt edemul inflamator și cel alergic. De obicei puțin întinse, edemele locale nu provoacă dezechilibre hidroelectrolitice generale.

Edemele regionale (fig. 34.9C) sînt consecința unor factori etiologici cu efecte mai întinse și mai complexe. Exemple tip: edemele care apar după ligatura trunchiului venos al unui membru sau cele care însoțesc varicele întinse ale membrelor inferioare. Aceste tipuri de edeme sînt consecința creșterii presiunii hidrostatice la capătul venular al capilarului. Staza vasculară consecutivă alterînd permeabilitatea capilară prin hipoxie permite ieșirea proteinelor în lichidul interstițial. Rezultat : facilitarea extravazării lichidelor spre interstițiu și diminuarea capacității de revenire a lor în vas. În categoria edemelor regionale intră și cele trombo-flebitice sau limfedemele. În patogenia primelor intervin, în afara mecanismelor deja menționate, și alterări ale drenajului limfatic. Aceasta din urmă reprezintă dealtfel mecanismul principal de producere al limfedemelor. Ele pot fi consecința obstrucțiilor colectoarelor limfatice principale determinate de filarioză, a obstrucțiilor sau compresiunilor neoplazice ale limfaticelor, a rezecțiilor întinse de grupe ganglionare (operația Halstedt), sau a anomaliilor congenitale (aplazii, varice limfatice). În toate aceste împrejurări, diminuarea drenajului limfatic intervine ca mecanism principal în patogenia edemelor. Același mecanism intervine și ca mecanism secundar. Mai exact, diminuarea sau suspendarea drenajului limfatic, crescînd permeabilitatea capilară, permite extravazarea plasmei. Așa se întîmplă de exemplu în patogenia edemului cardiac :

Este vorba de incapacitatea căilor limfatice de a drena excesul de lichid acumulat în interstițiu (fig. 34.9C).

Cu edemele regionale pot fi asimilate și acumulările lichidiene din seroase. Acestea au mecanisme mai complexe, regionale și sistemice. Astfel, ascita, care apare la cirotici este produsă atît de creșterea presiunii hidrostatice din capilarele sistemului portal consecutiv îngreunării drenajului sanguin și limfatic cît și de scăderea presiunii coloidosmotice, datorită alterării sintezelor proteice.

Dacă tipul de edem regional se instalează rapid, volemia diminuă. Consecința : scăderea fluxului plasmatic renal care solicită temporar intervenția mecanismelor compensatorii renale, în particular a celor endocrine (ADH — aldosteron). Acestea conduc la retenția temporară, pînă la normalizarea volemiei, de apă și Na^+.

Edemele sistemice sînt consecința unor factori etiologici cu acțiune generală. Aceștia determină alterări hidroelectrolitice severe, atît de repartiție cît și globale. În general, evoluția edemelor sistemice este fazică și debutează prin modificarea repartiției lichidiene intercompartimentale, caracterizată prin hiperhidratare interstițială (preedem). Apoi, ca urmare a creșterii hidrofiliei țesutului conjunctiv și a capacității sale de a stoca electroliți și datorită probabil hipovolemiei, intră în funcție mecanismele compensatorii endocrine. Acestea provoacă retenție de apă și electroliți, cu creșterea globală a volumului lichidelor extracelulare (vezi mai jos).

Modalitățile patogenice principale care determină modificarea inițială de repartiție intercompartimentală a apei pot fi prezentate de :
— creșterea presiunii hidrostatice la capul venos al capilarului. Aceasta depășind-o pe cea coloidosmotică, pe de o parte, favorizează ieșirea apei din vas și, pe de altă parte, diminuă corespunzător revenirea în vas a lichidelor extravazate în interstițiu. Este vorba de o modalitate cu pondere importantă în patogenia edemului cardiac. Ea intervine și în patogenia edemelor care apar în sindroamele Conn sau Cushing, în cursul tratamentului cu corticosteroizi, înainte de menstre, în graviditate etc. (fig. 34.9A) ;

— diminuarea proteinemiei, şi în special hipoalbuminemia, care, scăzînd presiunea coloidosmotică intravasculară, diminuă reabsorbţia apei la nivelul capătului venos al capilarului.

Hipoalbuminemia apare prin tulburări de aport proteic (inaniţie, subnutriţie etc.), prin deficit de absorbţie intestinală (diarei, vărsături, sindromul de malabsorbţie), sinteză hepatică deficitară (ciroză hepatică etc.) şi prin depleţie proteică digestivă (gastroenteropatie exudativă) şi renală (sindrom nefrotic — peste 3,5 g/24 ore). Edemele determinate de hipoalbuminemie sînt predominant matinale şi apar iniţial la nivelul feţei (fig. 34.9.B);

— creşterea difuză a permeabilităţii capilare, care, permiţînd „ieşirea" proteinelor din vas, măreşte, pe de o parte, posibilitatea acumulării de proteine în interstiţiu (scade presiunea coloidosmotică în vas) şi, pe de altă parte, măreşte capacitatea de reţinere a apei în interstiţiu (creşte presiunea coloidosmotică a lichidelor din interstiţiu). Acest mecanism este important în patogenia edemului din glomerulonefrita acută, intoxicaţii hipoxice, alergie etc. (fig. 34.9D).

De menţionat că, în patogenia edemelor, diversele mecanisme se asociază sau se interferă; asocierea sau interferenţa variază în funcţie de afecţiunea care provoacă edemul; în fiecare tip de edem predomină unul sau alt mecanism.

Edemele din *insuficienţa cardiacă* sînt consecinţa a 5 factori (în ordinea descrescîndă a importanţei): retenţia hidrosalină, creşterea presiunii hidrostatice capilare, reducerea drenajului limfatic, scăderea presiunii coloidosmotice intravasculare şi creşterea permeabilităţii capilare (ultimul factor avînd un rol redus). Retenţia renală de apă şi sare, condiţia indispensabilă a apariţiei edemelor cardiace, tinde să refacă volumul circulant efectiv. În insuficienţa cardiacă apare atît creşterea presiunii venoase sistemice (care duce la creşterea presiunii hidrostatice capilare şi la reducerea fluxului limfatic la nivelul canalului toracic), cît şi scăderea volumului circulant efectiv (care determină retenţia hidrosalină). Scăderea ratei de metabolizare a aldosteronului în ficatul de stază contribuie la retenţia hidrosalină.

În insuficienţa cardiacă, hipoalbuminemia poate fi datorată mai multor cauze: malnutriţie (determinată de anorexie, pierderi digestive de proteine), pierderi de proteine prin urină (în insuficienţa cardiacă poate apare proteinurie moderată) sau în colecţiile lichidiene din seroase, scăderea sintezei de albumine la nivelul ficatului hipoxic (prin stază venoasă şi hipoperfuzie.) În caz de decubit dorsal prelungit, edemele se localizează în regiunea sacrată.

În *ciroza hepatică*, în producerea edemului intervin hipoalbuminemia, retenţia hidrosalină şi compresiunea exercitată de lichidul de ascită asupra venei cave inferioare, cu creşterea presiunii hidrostatice capilare la nivelul membrelor inferioare. Hipervolemia globală se asociază cu reducerea volumului circulant efectiv, datorită sechestrării sîngelui în teritoriul splanhnic (ca o consecinţă a hipertensiunii portale). Scăderea volumului circulant efectiv se repercutează asupra circulaţiei renale, ducînd la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care tinde să refacă volumul amintit. În apariţia hiperaldosteronismului secundar din ciroza hepatică mai contribuie inactivarea hepatică deficitară a aldosteronului.

În *sindromul nefrotic*, edemele se asociază cu proteinurie severă (peste 3,5 g/24 ore), hipoalbuminemie, hipercolesterolemie; în producerea edemelor intervin hipoalbuminemia și retenția hidrosalină (care este secundară hipovolemiei). Spre deosebire de insuficiența cardiacă și de ciroza hepatică, în sindromul nefrotic volemia totală este scăzută. Intervalul de la începerea pierderilor urinare de proteine pînă la apariția edemelor este dependent de gradul proteinuriei și variază între 3 săptămîni și 3—4 luni; edemele apar cînd se ajunge la o hipoalbuminemie semnificativă (de 2,5 g/dl).

În *gromerulonefrita acută difuză*, edemele se asociază în mod caracteristic cu HTA și hematurie, realizînd triada clasică a lui Volhard; edemul constituie frecvent elementul de debut al bolii. Edemele apar datorită retenției hidrosaline primare (și nu secundare, ca în cazul altor edeme); proteinuria din glomerulonefrita acută difuză nu are rol în patogenia edemelor (tabelul 34.IX). Gradul edemelor depinde de aportul de sodiu: dieta hiposodată severă determină reducerea sau dispariția edemelor.

Tabelul 34.IX

Cauze de edeme generalizate

- Insuficiența cardiacă
- Ciroza hepatică
- Sindromul nefrotic
- Malnutriția severă
- Gastroenteropatia exsudativă
- HTA gravidică (nefropatia gravidică)
- Glomerulonefrita acută difuză
- Mixedemul
- Medicamente: estrogeni, hMG (Pergonal^{R})
- Edemul ciclic idiopatic

În *hipotiroidismul sever*, edemul apare datorită acumulării de mucopolizaharide hidrofile la nivelul dermului. La un lot de 77 cazuri de mixedem, edemele faciale (cu predominența celor palpebrale) au fost prezentate la 79%, iar edemele periferice la 55%.

Edemul ciclic idiopatic apare exclusiv la femei, în absența unor cauze cardiace, hepatice, renale sau nutriționale. Edemele au caracter episodic și se asociază cu cefalee, iritabilitate, depresie. Faptul că greutatea vesperală este semnificativ mai mare decît cea matinală, sugerează permeabilitate capilară crescută în mod intermitent; pot apare variații ponderale de mai multe kilograme pe parcursul a cîteva zile. Edemele sînt accentuate de ortostatism și de ingestia de sare și sînt diminuate de decubitul dorsal și de dieta hiposodată. Un studiu (Favre H. și Mach R. S., 1980) sugerează că edemul ciclic idiopatic apare datorită apariției rezistenței periferice la acțiunea compusului digitalic endogen.

Creșterea volumului de lichid interstițial se face prin extravazarea lichidului plasmatic care produce hipovolemia absolută. Excepție face edemul din insuficiența cardiacă congestivă în care deși există hipervolemie, volumul sanguin circulant efectiv diminuă din cauza stazei (hipervolemie relativă).

Hipovolemia (absolută sau relativă) prezentă în fazele inițiale ale oricărui tip de edem generalizat, diminuînd fluxul sanguin renal, stimulează celulele aparatului juxtaglomerular cu rol de baroreceptori. Se descarcă astfel în exces aldosteron prin intermediul sistemului renină-angiotensină (cantitatea de aldosteron crește și datorită incapacității ficatului de a-l metaboliza). Aceasta, pe de o parte, stimulează retenția renală de Na^+, și, pe de altă parte, diminuă eliminările intestinale, salivare și sudorale ale aceluiași electrolit. Consecința : retenția de Na^+ și respectiv creșterea osmolarității lichidului extracelular. Aceasta, excitînd osmoreceptorii hipotalamici, stimulează eliberarea de ADH. În același timp hipovolemia scade, debitul cardiac și tensiunea arterială, care stimulează baroreceptorii (probabil pe cei endocardioaortici), augmentează de asemenea eliberarea ADH. Pe aceste căi, constatate în patogenia edemelor generalizate și în special a celor cardiace, este stimulată retenția facultativă de apă la nivelul tubului contort distal și colector care, corectînd hiperosmolaritatea extracelulară, normalizează volemia. La bolnavii cu edem, pe lîngă descărcările inadecvate de aldosteron, este tulburat și mecanismul de acțiune al acestuia.

Este vorba de procesul de „scăpare" *(escape)* de sub efectul aldosteronului, fenomen care dispare la bolnavii cu edeme cardiace, hepatice, nefrotice.

În patogenia majorității edemelor generalizate antrenarea rinichiului este secundară și are caracter compensator. Ea intervine în orice formă de hipovolemie, indiferent de etiologie, și acționează pînă la normalizarea volemiei. Bolile care se însoțesc de edem, continuînd să acționeze, transformă acest mecanism compensator în contrariul lui, adică în cauză producătoare de edem. Așa se întîmplă în unele nefropatii însoțite de oligoanurie (glomerulonefrite acute, toxemie gravidică), în cursul administrării de hormoni corticosuprarenalieni etc. În nefropatiile amintite aportul continuu de apă și sare conduce la formarea edemelor. Cauza lor : tulburarea primitivă a funcțiilor renale. Acestea, împreună cu retenția dublă de apă și sare (prin ADH-aldosteron), augumentează progresiv volumul compartimentului interstițial prin acumulări hidro-saline izoosmotice. Ulterior apare deplasarea continuă a lichidelor plasmatice, în special spre țesutul conjunctiv interstițial care, fiind foarte lax, se destinde cu ușurință. Prin deplasarea lichidelor plasmatice spre interstițiu se menține hipovolemia, în cadrul unui cerc vicios. Acumulările interstițiale de apă, multă vreme latente (stare de preedem) devin clinic manifeste (edem) cînd volumul retențiilor hidrosaline depășește 1—2 litri.

În rezumat :

— retenția de apă și sare (prin antrenarea primitivă sau secundară a rinichilor) este urmată de creșterea progresivă a compartimentului interstițial ; lichidul se acumulează în special în ochiurile țesutului conjunctiv subcutanat, care, fiind hidrofil și foarte lax (elasticitate scăzută), se destinde cu ușurință ; acumularea este multă vreme latentă (stare de preedem) și devine clinic evidentă (edem) cînd retenția hidrosalină depășește un anumit volum.

— mecanismele neuroendocrine care conduc pînă în final la retenția de apă și sare sînt mobilizate de hipovolemie, indiferent de etiologia ei. Ele acționează ca mecanisme compensatorii pînă ce volemia revine la normal.

În cazul afecțiunilor care conduc la sindrom edematos, mecanismele compensatorii, continuînd să acționeze sub influența hipovolemiei persistente, determină acumulări hidroelectrolitice izoosmotice. Această particularitate este explicată de faptul că retențiile hidrosaline izoosmotice permit ieșirea continuă a apei din vas spre interstițiul hiperosmotic. Se realizează astfel tendința permanentă la hipovolemie care întreține hiperactivitatea mecanismelor compensatorii neuroendocrine. În acest sens, determinările au demonstrat că hipersecreția de aldosteron este maximă în perioada de constituire a edemelor apoi, pe măsura diminuării acțiunii factorilor care produc modificările de repartiție intercompartimentală a apei și electroliților, crește corespunzător și secreția de aldosteron care stă la baza retenției hidrosaline.

În ciuda acestor determinări, importanța hiperaldosteronismului în patogenia edemului este discutabilă ; nu s-a putut stabili o corelație între concentrația sanguină a hormonului și gradul retenției saline. Dealtfel, nici nivelul aldosteronului nu permite a se trage concluzii asupra activității sale la nivelul tubului urinifer.

Hiperhidratarea hipotonă (*globală*)

Formele cele mai grave de acumulări hidrosaline sînt reprezentate de hiperhidratările globale ; acumulările hidrosaline interesînd atît sectorul extracelular cît și pe cel celular determină adevărate „intoxicații cu apă". Ele se caracterizează printr-un bilanț hidric pozitiv și se instalează ca urmare a unui decalaj important între aportul crescut de lichide (de obicei hipotone) și capacitatea renală diminuată de a elimina surplusul lichidian. În aceste condiții sodiul plasmatic scade sub 130 mmol/l, iar osmolaritatea extracelulară sub 290 mOsm/l. Asemenea situații sînt produse de :

— ingestia masivă de soluții hipoosmolare (ceai, apă etc.) ;

— injectarea masivă de seruri glocozante izo- sau hipotone ;

— stările patologice caracterizate prin leziuni renale sau prin tulburarea mecanismelor de reglare a diurezei : stări postagresive, nefroangioscleroze, nefropatii cronice și ciroze deseori însoțite de pierderi sodate pe căi extrarenale și regim carențat în sare ;

— insuficiența renală acută cu surplus de apă endogenă prin hipercatabolism protidolipidic ;

— diabetul insipid tratat cu cantități mari de ADH ;

— stările patologice caracterizate prin descărcări mari de ADH : pneumonii, tuberculoză pulmonară gravă, aspergiloza etc., sindrom Schwartz-Bartter (caracteristic tumorilor maligne), diminuări ale fluxului sanguin renal (hemoragie, colaps, deshidratări, sindroame dureroase etc.) ;

— sistarea aportului de sare la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau cu glomerulonefrite cronice etc.

În toate aceste circumstanțe, administrarea pe cale orală sau parenterală a unei cantități de lichide în exces, în general lipsite de electroliți (hipotone), provoacă inițial hemodiluție (diminuarea concentrației plasmatice a Na^+, Cl^-, a proteinemiei și hematocritului). Apoi, o parte din excesul de apă a compartimentului vascular trece în compartimentul interstițial cu o presiune osmotică superioară celei plasmatice. Se ajunge astfel la creșterea întregului capital hidric (hiperhidratare globală), cu creșterea ponderală consecutivă. De reținut că :

— în hiperhidratarea globală, lichidele acumulate în compartimentul interstițial diferă de cele acumulate în edeme; primele sînt hipotone deoarece se reține numai apă;

— în hiperhidratarea globală, elasticitatea țesutului conjunctiv rămîne nemodificată; aceasta explică de ce în această formă de hiperhidratare presiunea nu lasă godeu;

— în hiperhidratarea extracelulară izoosmotică diminuă secreția de aldosteron, care, în cazul unui rinichi fără leziuni prea marcate, produce natriureza și eliminarea concomitentă de apă; în cazul unui rinichi prea lezat, sau areactiv, prin deplasarea osmotică a apei extracelulare spre sectorul celular, se ajunge la hiperhidratare globală. Aceasta, la rîndul ei, stimulînd catabolismul endogen, furnizează un exces de apă de constituție, care agravează intoxicația cu apă; la nivel cerebral excesul de apă poate determina inhibiția apoasă a celulelor cerebrale (edem cerebral), iar la nivelul celulei tubulare renale oligurie sau, dacă oliguria există în prealabil, anurie.

Simptomatologia hiperhidratării globale este dominată de tulburări circulatorii : hipertensiune arterială de volum, cu creșterea inițială a presiunii sistolice și, apoi, a celei diastolice, scăderea forței de contracție a miocardului, creșterea progresivă a frecvenței cardiace. Acestea pot conduce la edem pulmonar acut (prin decompensarea bruscă a ventriculului stîng) și la manifestări nervoase (cefalee, hiperpnee, crampe musculare, nevralgii, tulburări psihice, convulsii și chiar stări comatoase) datorită edemului cerebral. La acestea se adaugă constant o serie de manifestări digestive : lipsa setei și dezgustul față de lichide, vărsăturile, care, prin pierderile saline, agravează evoluția sindromului deoarece exagerează hiperhidratarea celulară.

*

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic sînt mult mai frecvente la sugari și copii foarte mici. Această particularitate se datorește, în primul rînd, volumului mare de apă în raport cu greutatea corporală, repartiția intercompartimentală fiind diferită de cea a adultului. În tabelul 34.X

Tabelul 34.X

Valorile apei (redate la procente din greutatea corporală) din diverse sectoare și compartimente la sugari și copiii mici

Sectorul hidric	0–6 luni	6–12 luni	1–5 ani
Apă totală	70	70	70–65
Apă intracelulară	30	35	35–40
Apă extracelulară	40	35	30
Lichide interstițiale	34.5	30	25

sînt prezentate valorile apei din diverse sectoare și compartimente la sugari și copii mici.

De reținut că:

— paralel cu avansarea în vîrstă, variațiile volumului plasmatic sînt minime; concomitent lichidul celular scade mult;

— rezerva redusă de apă celulară din primele luni de viață extrauterină explică rapiditatea și gravitatea tulburărilor care se pot instala la sugari și copii mici ca urmare a aportului insuficient de apă sau a pierderilor hidroelectrolitice;

— sugarul avînd un metabolism mai activ decît adultul, are nevoie de o cantitate mai mare de apă pentru eliminarea substanțelor de catabolism, mai ales că rinichiul său are o capacitate de concentrare încă insuficient dezvoltată.

Aceste particularități explică o serie de diferențe față de adult, printre care:

— rația zilnică de apă reprezintă la sugar 12% din greutatea corporală, comparativ cu 3% la adult;

— sugarul reînnoiește zilnic 1/2 din apa extracelulară față de 1/7 la adult; raportate la suprafața corporală, necesitățile hidrice sînt egale la toate vîrstele, cu un optim de aproximativ 2000 ml/m²;

— diureza zilnică reprezintă 7% din greutatea corporală a sugarului și numai 2% a adultului;

— rinichiul sugarului poate concentra numai pînă la 600 mOsm/l, comparativ cu 1400 mOsm/l la adult, iar perspirația este mult mai mare la sugar decît la adult mai ales în condițiuni de hipertermie;

— raportate la greutatea corporală, secrețiile digestive sînt la sugar aproximativ de două ori mai mari decît la adult.

Aceste diferențe explică de ce adultul poate face față necesităților hidrice cu un aport de aproximativ 1000 ml/zi, dar poate suporta (în anumite condițiuni) și 12 litri, în timp ce sugarul de o săptămînă în raport cu suprafața corporală, are necesități hidrice de două ori mai mari și o toleranță maximă numai de 56% din cea a adultului. Pe de altă parte, la sugar, volumul sectorului extracelular se menține constant mult mai greu. De aceea, la sugar și la copilul mic atît deshidratarea cît și hiperhidratarea (edeme) se instalează mai ușor.

CAPITALUL DE SODIU AL ORGANISMULUI

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE

Principalul rol al sodiului în organism decurge din diferența mare între concentrația lui intracelulară și cea extracelulară. El reprezintă principalul schelet osmotic extracelular. Orice modificare a concentrației sale în unul din sectoarele hidroosmolare se însoțește de o deplasare a apei în același sens.

Expulsia Na^+ din celule se face atît împotriva gradienetului de concentrație (mai mare în afara celulei decît în celulă), cît și a potențialului electric (cu aproximativ 70 mV mai negativ în celulă, decît în afara ei).

S-a arătat că transportul activ de Na^+ şi K^+ prin membranele celulare este mediat de o enzimă specifică prezentă în membrană: adenozintrifosfataza dependentă de Na^+ şi K^+.

Integritatea de transport ale Na^+ şi K^+, previn ruptura membranei celulare prin menţinerea echilibrului osmotic pe cele două versante ale ei. Pe de altă parte, multe procese metabolice depind de concentraţia mare a K^+ şi mică a Na^+ în celule. Un astfel de gradient de concentraţie stă la baza propagării impulsului nervos, absorbţiei tubulare renale a unor electroliţi, sau a absorbţiei intestinale a unor principii nutritive.

În sfîrşit, de menţionat o funcţie importantă a Na^+, legată de prezenţa sa în molecula unor baze tampon care participă la menţinerea echilibrului acido-bazic.

Capitalul de Na^+ al unui organism adult normal de 70 kg este de aproximativ 4200 mmol (60 mmol/kg corp). Din acest total, 98% se află în sectorul extracelular (din care 45% în oase) şi numai 2% în celule. Sodiul se găseşte în concentraţie de 143 mmol/l în plasmă; 137 mmol/l în compartimentul interstiţial; în funcţie de starea lor funcţională, concentraţia Na^+ în celule variază între 10 şi 37 mmol/l.

Acest capital de sodiu al organismului este rezultanta echilibrului dintre aport şi eliminări (fig. 34.10).

Aportul de Na^+ (2,6 g/zi, sau 94—261 mmol/1) se face în special sub formă de ClNa (6—15 g/zi), prin apă potabilă şi alimente; absorbţia acestuia împreună cu absorbţia Na^+ conţinut în sucurile digestive, se face aproape complet în prima jumătate a ileonului şi este practic terminată în colonul distal.

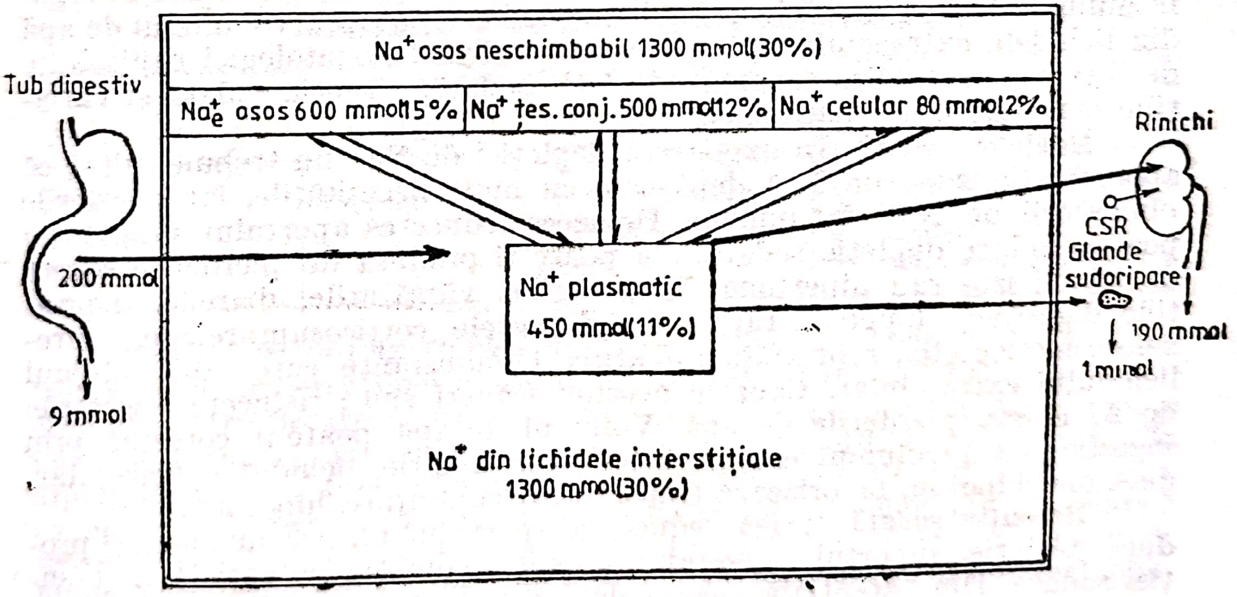

Na⁺ osos neschimbabil 1300 mmol(30%)
Tub digestiv
Naₑ⁺ osos 600 mmol15%
Na⁺ ţes. conj. 500 mmol12%
Na⁺ celular 80 mmol2%
Rinichi
CSR
Glande sudoripare
200 mmol
Na⁺ plasmatic 450 mmol(11%)
190 mmol
1 mmol
9 mmol
Na⁺ din lichidele interstiţiale 1300 mmol(30%)

Fig. 34.10. — Schema bilanţului sodiului

Eliminările de Na^+ se fac prin urină, fecale şi transpiraţie. De reţinut că eliminările prin fecale şi transpiraţie fiind minime (10 mmol/zi) nu contribuie la menţinerea bilanţului sodat.

Prin urină Na^+ se elimină în proporţie de 95% (100—150 mmol/zi). În funcţie de aport, eliminările Na^+ prin urină prezintă variaţii ample între 380—420 mmol/l urină (ca urmare a încărcărilor sodate) şi 3 mmol/l urină (în depleţiile sodate). Variaţiile eliminărilor urinare de Na^+ se realizează prin variaţiile resorbţiei tubulare în special sub influenţa aldosteronului şi a unui factor insuficient cunoscut care ar ajusta rapid eliminările de Na^+ la modificările bilanţului sodat.

Eliminările urinare de Na^+ sînt limitate de volumul lichidelor disponibile; presiunea osmotică la om nu poate depăşi 1 500 mOsm/l. Din această cauză administrarea unei cantităţi reduse de apă depăşeşte capacitatea maximă de eliminare renală a Na^+. În aceste condiţii, bilanţul sodic devine pozitiv.

Prin sudoare se elimină 0,5% din cantitatea totală de Na^+ (în medie 39 ± 18,4 mmol/l). La bolnavii cu mucoviscidoză sau la cei cu insuficienţă corticosuprarenală concentraţia de Na^+ în sudoare ajunge pînă la concentraţia plasmatică; pierderi apreciabile de Na^+ prin piele au loc numai în condiţii de hipersudoraţie.

Prin fecale se elimină cantităţi neglijabile de Na^+; 4,5% din concentraţia totală eliminată.

Rezultă că rinichiul este organul care contribuie aproape în exclusivitate la menţinerea capitalului de Na^+ al organismului; alterarea eliminărilor renale reprezintă mecanismul principal şi cel mai frecvent al depleţiilor şi respectiv retenţiilor sodate.

FIZIOPATOLOGIA CAPITALULUI DE SODIU AL ORGANISMULUI

Variaţiile natremiei nu reflectă variaţiile capitalului sodat al organismului. Ele furnizează în primul rînd indicaţii asupra volumului de apă din lichidele extracelulare. De aceea în cadrul fiziopatologiei capitalului de Na^+ se pot analiza separat: depleţia sodată, retenţia sodată şi variaţiile cantitative ale natremiei.

Depleţia sodată. În explicarea depleţiei de Na^+ nu trebuie uitat că aportul alimentar de Na^+ depăşeşte cu mult necesităţile, iar pierderile obligatorii de Na^+ sînt minime. De aceea reducerea aportului practic nu poate produce depleţie sodată. Ea poate fi produsă de pierderile severe de lichide izo- sau hipertone. Hemoragiile, vărsăturile, diareile, aspiraţiile digestive, hipersudoraţiile, insuficienţele corticosuprarenale, diurezele osmotice etc., reprezintă tot atîtea circumstanţe care scad volumul lichidului extracelular. Cauzele acestor scăderi sînt: reducerea secreţiei de ADH sau pierderile de apă. Volumul de apă poate fi corectat prin ingestie: dacă volumul este corectat prin ingestie, lichidul extracelular, devenind hipoton, favorizează transferul deshidratare hipotonă.

Retenţia sodată. Dacă reducerea aportului practic nu poate produce depleţie, suportul exagerat reprezintă condiţia potenţială a retenţiei sodate. Din potenţială, acesta devine reală în condiţiile unui rinichi lezat sau a unui aport hidric necorespunzător. Deci aportul exagerat de sare (dacă rinichiul este lezat sau dacă aportul hidric este necorespunzător) reprezintă una din cauzele retenţiei sodate. Altă cauză este reprezentată de alterările eliminărilor urinare de Na^+ (leziuni renale sau influenţe endocrine) în condiţiile unui aport moderat de sare şi a unui aport hidric adecvat.

Cel mai frecvent retenţia de sodiu se însoţeşte de acumulări corespunzătoare de apă, cu producerea hiperhidratării izotone (edeme).

Uneori, în hiperaldosteronismul secundar, hemoragii, intervenţii chirurgicale, infarct de miocard etc., retenţia de Na^+ este „uscată", adică nu se însoţeşte de acumulări hidrice.

Variaţiile cantitative ale natremiei (care nu reflectă capitalul de Na^+ al organismului) se traduc prin creşterea (hiper-) sau scăderea (hiponatremie) sodiului din sînge.

Hiponatremia

Scăderea sodiului plasmatic (sub 135 mmol/l) reprezintă una din cele mai frecvente tulburări hidroelectrolitice şi reflectă creşterea raportului apă/sodiu, care poate să apară prin creşterea apei din LEC (hiponatremie diluţională sau relativă) sau prin scăderea sodiului din LEC (hiponatremie depleţională sau absolută); cele 2 tipuri de hiponatremie se pot asocia.

Sodiul fiind principalul determinant al osmolarităţii LEC, hiponatremia produce hipoosmolaritate plasmatică.

În caz de sodiu plasmatic scăzut, prima etapă o reprezintă excluderea *pseudohiponatremiei*, care se întîlneşte în hiperlipemiile severe (posibilitate sugerată de aspectul lactescent al serului) sau în hiperproteinemii (de exemplu în mielomul multiplu). În pseudohiponatremie, manifestările clinice de hiponatremie sînt absente şi osmolaritatea plasmei este normală (tabelul 34.XI).

Tabelul 34.XI

Relaţia dintre natremie şi osmolaritatea plasmatică

	Osmolaritate plasmatică scăzută	Osmolaritate plasmatică normală	Osmolaritate plasmatică crescută
Sodiu plasmatic scăzut	Hiponatremie	Pseudohiponatremie	Hiperglicemie severă Administrare excesivă de manitol Maltoză, vector Ig-terapie i.v.

Hiperglicemia importantă determină hiperosmolaritate şi hiponatremie (prin trecerea unei cantităţi de apă din LIC în LEC); se consideră că pentru fiecare creştere a glicemiei cu 5,55 mmol/l(100 mg/dl) peste valorile normale, natremia scade cu cca 1,6 mmol/l. Hiponatremia din hiperglicemie sau după *administrarea de manitol sau THAM* este singura excepţie de la regula că hiponatremia înseamnă osmolaritate plasmatică scăzută (tabelul 34.XI). Recent (Palevsky, 1993) s-au descris cazuri de hiponatriemie indusă de *maltoză* (agent vectorial, 10%, în imunoglobinoterapia i.v).

Ureea plasmatică crescută nu determină hiponatremie, deoarece se egalizează concentraţia ureei în LEC şi LIC.

Pentru precizarea etiologiei hiponatremiei, este necesar să se determine sodiul urinar; acesta din urmă este crescut în caz de pierderi renale de sodiu şi în sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH) şi este scăzut în pierderile extrarenale de sodiu şi în stări edematoase (insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică, sindrom nefrotic; fig. 34.11).

Manifestările clinice de hiponatremie (hipoosmolaritate plasmatică) sînt cele ale hiperhidratării celulare. Manifestările neuropsihice secundare edemului cerebral (reprezintă principalul grup de manifestări clinice al hiponatremiei (tabelul 34.XII); severitatea acestora depinde de gradul hiponatremiei şi de rapiditatea instalării ei. Manifestările clinice în hiponatremia acută apar la valori sub 120 mmol/l; în hiponatremia cronică — la valori similare ale natremiei — manifestările clinice sînt mult mai rare (cca 50% din hiponatremiile cronice sînt asimptomatice) datorită intervenţiei unui mecanism de protecţie (apare o scădere a osmolarităţii din celulele SNC printr-o scădere semnificativă a concentraţiei intracelulare a K, Cl şi Na (tabelul 34.XIII).

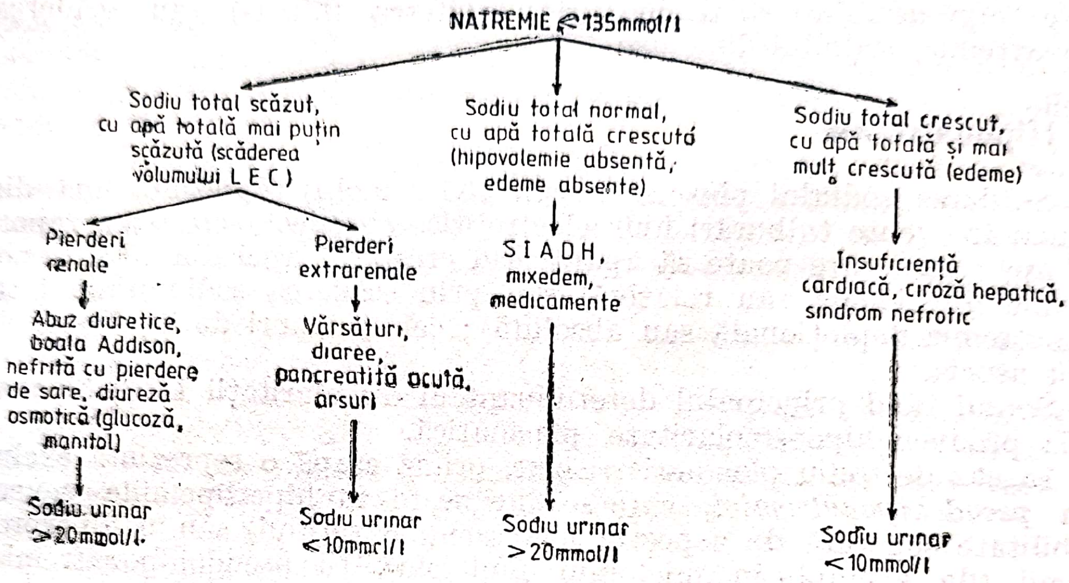

NATREMIE < 135 mmol/l
Sodiu total scăzut, cu apă totală mai puţin scăzută (scăderea volumului L E C)
Sodiu total normal, cu apă totală crescută (hipovolemie absentă, edeme absente)
Sodiu total crescut, cu apă totală şi mai mult crescută (edeme)
Pierderi renale
Pierderi extrarenale
S I A D H, mixedem, medicamente
Insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic
Abuz diuretice, boala Addison, nefrită cu pierdere de sare, diureză osmotică (glucoză, manitol)
Vărsături, diaree, pancreatită acută, arsuri
Sodiu urinar >20 mmol/l
Sodiu urinar <10 mmol/l
Sodiu urinar >20 mmol/l
Sodiu urinar <10 mmol/l

Fig. 34.11. — Hiponatremia (diagnostic fiziopatologic).

Tabelul 34.XII

Manifestări clinice de hiponatremie

Simptome	Semne
Dezorientare, letargie, apatie	Scăderea reflexelor osteotendinoase
Crampe musculare	Hipotermie
Anorexie, greţuri	Respiraţie Cheyne-Stokes
Stare de agitaţie	Convulsii

Prin tendinţa de scădere a osmolarităţii din celulele SNC spre valorile (scăzute) ale osmolarităţii plasmatice, edemul cerebral este redus (comparativ cu cel care apare în hiponatremia acută). Mortalitatea este net superioară la hiponatremia acută în comparaţie cu cea cronică.

Tabelul 34.XIII

Manifestări neurologice în tulburările electrolitice

	Apatie, stare confuzională, tulburări psihice, comă	Convulsii	Astenie musculară	Paralizie	Crampe musculare	Parestezii	Mioclonus
Hipernatremie	+	+	+	−	−	−	+
Hiponatremie	+	+	+	−	+	−	+
Hiperkaliemie	−	−	+	+	−	+	−
Hipokaliemie	±	±	+	+	+	+	−

Hiponatremia poate să fie cu sodiul total scăzut (cu apa totală mai puţin scăzută), cu sodiul total normal (cu apa totală crescută) şi cu sodiu total crescut (cu apa totală şi mai mult crescută) (tabelul 34.XIV).

Tabelul 34.XIV

Cauze de hiponatremie (clasificare fiziopatologică)

I. Hiponatremie fără hipoosmolaritate plasmatică
  A. Cu osmolaritate plasmatică normală = pseudohiponatremie (hiperlipemie, hiperproteinemie)
  B. Cu osmolaritate plasmatică crescută (hiperglicemie, administrare de manitol, maltoză 10%
II. Hiponatremie cu hipoosmolaritate plasmatică
  A. Cu sodiu total scăzut
    1. Pierderi renale de sodiu = abuz de diuretice, boala Addison, nefrită cu pierdere de sare, diureză osmotică (glucoză, manitol)
    2. Pierderi extrarenale de sodiu : vărsături, diaree, pancreatită acută, arsuri
  B. Cu sodiu total normal = sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH), medicamente care stimulează secreţia de ADH sau care potenţează efectul tubular al ADH, mixedem, polidipsia primară (psihogenă)
  C. Cu sodiu total crescut (edeme) = insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică, sindrom nefrotic

Hiponatremia cu sodiu total scăzut poate să apară prin pierderi renale sau extrarenale de sodiu.

La hiponatremia indusă de diuretice poate contribui depleţia de potasiu.

În boala Addison netratată, la apariţia hiponatremiei contribuie atît deficitul de mineralocorticoizi (în primul rînd) cît şi deficitul de glucocorticoizi ; deficitele amintite determină hipovolemie care, la rîndul ei, stimulează secreţia din ADH (chiar dacă osmolaritatea plasmatică este scăzută). Hiponatremia din boala Addison se asociază cu hiperkaliemie şi cu sodiu urinar crescut.

În formele severe de nefrită cu pierdere de sare, manifestările clinice (melanodermie, hipotensiune arterială) pot sugera diagnosticul de boala Addison (cele două boli avînd în comun şi hiponatremia).

În hiponatremia cu sodiu total normal sînt absente atît hipovolemia cît şi edemele.

În majoritatea cazurilor de hiponatremie apărute la mixedematoşi s-a evidenţiat un nivel plasmic crescut al ADH. S-a găsit hiponatremie cca 50% din cazurile de comă mixedematoasă. Hiponatremia din mixedem (la fel ca şi cea din boala Addison) se corectează cu tratamentul substitutiv.

Pot determina hiponatremie atît medicamentele care stimulează secreţia de ADH (clorpropamida, vincristina, ciclofosfamida, carbamazepina) cît şi cele care potenţează efectul tubular al ADH (clorpropamida, indometacin, biguanide).

Sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH) se caracterizează prin producerea în exces de ADH, în absenţa stimulilor osmotici sau neosmotici şi în pofida osmolarităţii plasmatice scăzute (care în condiţii normale inhibă secreţia de ADH). SIADH apare în tumori maligne (cel mai frecvent apare în carcinomul bronşic cu celule mici), în boli pulmonare (tuberculoză, pneumonie etc.) şi în boli ale SNC (meningoencefalită, traumatism cranio-cerebral, tumori etc.). Nu întotdeauna cazurile tumorale de SIADH sînt cu producere ectopică de ADH; astfel, în tumori ale SNC eliberarea în exces de ADH poate apare prin stimulare hipotalamică directă.

Osmolaritatea urinară este inadecvată (prea mare) în raport cu cea plasmatică, care este scăzută (tabelul 34.XV). Sodiul urinar este crescut în SIADH (este peste 20 mmol/l). La majoritatea cazurilor de SIADH, osmolaritatea urinară este mai mare decît cea plasmatică.

Tabelul 34.XV

Caracteristici ale sindromului de secreţie inadecvată de ADH

1. Hiponatremie şi hipoosmolaritate plasmatică
2. Sodiu urinar crescut (peste 20 mmol/l)
3. Hipouricemie
4. Osmolaritatea urinară este inadecvată (prea mare) în raport cu cea plasmatică (care este scăzută)
5. Absenţa hipovolemiei şi a edemelor
6. Funcţie renală normală
7. Funcţia suprarenală şi cea tiroidiană sînt în limite normale
8. Hiponatremia se corectează la restricţia hidrică

Hipouricemia este frecventă în SIADH: apare datorită pierderilor urinare crescute de acid uric. Alte cauze de hiponatremie se asociază cu o uricemie normală sau crescută.

Fenitoinul poate servi la diferenţierea cazurilor de SIADH de origine ectopică de cele în care excesul de ADH provine din neurohipofiză: cele din prima categorie nu răspund la administrarea de fenitoin, pe cînd la cele din a doua categorie secreţia de ADH este inhibată. Apariţia bruscă a unor manifestări de disfuncţie a SNC într-un caz de tumoră malignă poate fi expresia unui SIADH, aceste manifestări putînd sugera diagnosticul de metastaze cerebrale.

La hiponatremia din SIADH contribuie atît retenţia hidrică (în primul rînd) cît şi pierderile urinare de sodiu.

Pentru corectarea hipoosmolarităţii plasmatice se utilizează restricţia hidrică (600—800 ml/zi) sau se administrează medicamente care interferă cu efectul ADH la nivelul tubilor renali (demeclociclin, litiu).

În polidipsia primară (psihogenă), ingestia unor cantități mari de apă (deseori peste 10—15 litri/zi) determină poliurie care trebuie diferențiată de cea din diabetul insipid (în care polidipsia este secundară poliuriei) (tabelul 34.XVI). Hiponatremia de diluție, care poate apare în polidipsia primară este, în general, ușoară, asimptomatică.

Tabelul 34.XVI

Diferențierea poliuriei din diabetul insipid de cea din polidipsia primară

	Diabet insipid	Polidipsie primară (psihogenă)
Sindrom poliuro-polidipsic	Prezent (tulburarea primară fiind poliuria)	Prezent (tulburarea primară este polidipsia)
Cauza	Organică	Psihogenă
Sex	f = b	80% sînt femei
Vîrsta de debut	Oricare	Distribuție bimodală (8—18 și 35—59 ani)
Mod de debut	Acut	Gradat
Nicturie	Prezentă	Rară
Natremie	Crescută sau la limita superioară a normalului	Scăzută sau la limita inferioară a normalului
Osmolaritatea plasmatică	Peste 290 mOsm/kg H_2O	Sub 285 mOsm/kg H_2O
Răspunsul la ADH exogen	Reducerea poliuriei (în forma centrală)	Poate apare intoxicație cu apă

Bolile edematoase (insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic) au ca mecanism comun scăderea volumului circulant, care determină creșterea secreției de ADH și creșterea reabsorbției de sodiu și apă la nivelul tubului contort proximal; la acești bolnavi se pune problema dacă hiponatremia este dată de boala respectivă sau de diuretice (care sînt frecvent folosite în aceste boli).

Atunci cînd la bolnavi cu insuficiență cardiacă sau ciroză hepatică apare o deteriorare bruscă a funcției SNC, trebuie suspicionată hiponatremia.

În boli cronice severe poate apare hiponatremie prin trecere de sodiu din LEC în LIC, care exprimă ineficiența Na—K ATPazei (sindromul celulelor bolnave) (*sick cell syndrome*); sinteza deficitară de ATP duce la lipsa suportului energetic pentru Na—K ATPază.

În hiponatremia diluțională este necesară restricția hidrică, iar în hiponatremia deplețională se administrează soluții saline (izotone sau hipertone).

Terapia hiponatremiei are ca obiectiv normalizarea osmolarității plasmatice, pentru a se normaliza volumul celular, în special al neuronilor.

În hiponatremia acută creșterea rapidă a natriemiei la valori peste 125 mmol/l este riscantă, putînd genera leziuni ale SNC (prin scăderea bruscă a volumului neuronilor).

După corecția rapidă a hiponatremiei acute poate să apară mielinoliză pontină centrală.

Hipernatremia

Hipernatremia este consecinţa scăderii raportului apă totală/sodiu total, prin reducerea apei totale şi/sau prin creşterea sodiului total (tabelul 34.XVII). De obicei se defineşte hipernatremia atunci cînd concentraţia plasmatică a Na^+ depăşeşte 150 mmol/l. Hipernatremia se însoţeşte de creşterea cloremiei (115—125 mmol/l).

Tabelul 34.XVII

Cauze de hipernatremie (clasificare fiziopatologică)

- I. Scăderea apei totale
  - A. Reducerea aportului hidric (prin sete redusă sau absentă)
    - 1. Leziuni hipotalamice (craniofaringiom, pinealom, histiocitoză, hidrocefalie)
    - 2. Tulburări de conştienţă
    - 3. Hipernatremia esenţială
  - B. Pierderi hidrice excesive
    - 1. Renale (diabet insipid central, diabet insipid nefrogen, diureză osmotică)
    - 3. Extrarenale (febră şi hiperventilaţie, cu creşterea perspiraţiei insensibile)
- II. Creşterea sodiului total
  - A. Aport excesiv de sodiu (administrare de soluţii saline hipertone)
  - B. Retenţie excesivă de sodiu (hiperaldosteronism primar, sindrom Cushing)

Pe fondul unui rinichi normal, aportul excesiv de sare produce foarte rar hipernatremie. Explicaţia: rinichiul normal poate elimina cantităţi considerabile de sare, dacă aportul hidric este adecvat. De la această regulă fac excepţie: sugarii la care din greşeală se sărează biberoanele; naufragiaţii care beau apă de mare; bolnavii hrăniţi enteral sau parenteral şi care acuză astfel un aport excesiv de electroliţi.

Creşterea natremiei apare rareori datorită unui exces absolut de sodiu (de exemplu după administrarea de soluţii saline hipertone la bolnavii cu tulburări de conştienţă).

Hipernatremia poate fi cu sodiu total scăzut, normal sau crescut. Ea exprimă cel mai frecvent pierderi de apă şi nu acumulări de Na^+. Este deci vorba de hipernatremie prin concentrare. Cel mai frecvent mecanism de producere al acesteia, este prin asociere de pierderi crescute renale, cutanate, digestive, pulmonare, de lichide hipotone cu reducerea ingestiei de apă (tabelul 34.XVII).

Hipernatremia (la fel ca şi hiperglicemia) determină creşterea osmolarităţii plasmei: cele 2 cauze de hiperosmolaritate plasmatică se asociază în *coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză*. Creşterea natremiei apare în acest caz datorită diurezei osmotice şi datorită suprimării ingestiei de apă.

Osmolaritatea plasmatică* poate fi calculată pe baza formulei:

$$2 \times \text{Na(în mmol/l)} + \text{glucoza (în mmol/l} = \text{mg/dl/18)} + \text{ureea (în mmol/l} = \text{mg/dl/6)}$$

---

* La osmolaritatea plasmei contribuie toate substanţele prezente în ea: lipide, colesterol, proteine, ioni etc. Osmolaritatea este suma concentraţiilor molare ale acestor substanţe. Cu cît substanţa este mai mică molecular posibilitatea de a influenţa mai mult variaţia osmolarităţii este mai mare. De aceea pentru evaluarea mai corectă a concentraţiilor unor substanţe este necesară cunoaşterea valorii lor molare. Deşi aparent colesterolemia este mai mare decît

Creşterea uşoară a osmolarităţii plasmatice determină intervenţia celor 2 mecanisme de protecţie (creşterea secreţiei de ADH şi apariţia senzaţiei de sete); în cazul asocierii de diabet insipid central cu hipodipsie, lipsesc ambele mecanisme de protecţie.

La cei cu *diabet insipid hipotalamic*, pierderile renale masive de lichide hipotone sînt compensate prin ingestie mult crescută de apă, rezultînd osmolaritate plasmatică normală sau uşor crescută. În diabetul insipid hipotalamic netratat poate apărea hipernatremie severă în caz de reducere netă a aportului hidric prin:
— lipsa accesului liber la o sursă de apă;
— tulburări de conştienţă asociate (în diabetul insipid postoperator sau posttraumatic), senzaţia de sete nefiind percepută;
— asocierea cu hipodipsie, diabetul insipid şi hipodipsia fiind consecinţa aceluiaşi proces patologic.

În diabetul insipid şi în caz de diureză osmotică (glicozurie, administrare de manitol) apar pierderi renale de lichide hipotone.

La persoanele normale şi la cei cu diabet insipid hipotalamic (producţie deficitară de ADH), după administrarea de ADH apare o creştere a cAMP urinar; această creştere nu apare şi la cei cu diabet insipid nefrogen (lipsă de răspuns a tubilor colectori la ADH).

Într-un studiu recent, la o treime din cazurile de diabet insipid idiopatic, s-au evidenţiat anticorpi anti-celule producătoare de ADH; marea lor majoritate aveau o boală imună asociată în timp ce la niciunul din cazurile de diabet insipid secundar nu se asocia o boală de cauză imună (Scherbaum, 1986).

Manifestările clinice de diabet insipid apar numai dacă sînt distruşi peste 90% din neuronii nucleilor supraoptic şi paraventricular (tabelul 34.XVIII).

Tabelul 34.XVIII

Cauze de diabet insipid hipotalamic
(clasificare fiziopatologică)

— Idiopatic
— De cauză imună
— Posttraumatic
— Postoperator
— Tumori: craniofaringiom, pinealom, metastaze de carcinom mamar sau pulmonar
— Leziuni granulomatoase: sarcoidoză, granulomatoză Wegener, tuberculoză
— Histiocitoza X
— Meningoencefalită
— Sindrom Sheehan
— Anevrisme cerebrale

Hipernatremia prin *aport hidric scăzut* este rară la cei fără pierderea conştienţei.

Creşterea perspiraţiei insensibile (hiperventilaţie, febră) poate duce, prin pierdere de apă fără electroliţi, la creşterea natremiei.

---

glicemia iar aceasta mai mare decît uremia (~190 mg/dl, *vs* ~90 mg/dl, *vs* ~ 30 mg/dl) totuşi aceşti compuşi prezintă aceeaşi valoare a concentraţiilor lor (~5 mmol/l). Astfel că proteinele circulante deşi în cantitate mare (~8 g/dl = 8000 mg/dl *vs* glicemie ~ 90 mg/dl) au valoare redusă osmolar (numai ~0,9 mmol/l). De aici şi necesitatea de a raporta concentraţiile substanţelor în sistem internaţional.

În *hiperaldosteronismul primar* și în *sindromul Cushing* poate apare hipernatremie ușoară.

Hipernatremia esențială este o afecțiune rară, care s-a descris în asociere cu traumatisme cranio-cerebrale, histiocitoza X, tumori pineale etc. și care apare datorită scăderii sensibilității centrului setei și a osmoreceptorilor hipotalamici la stimulii osmotici. Cu toate că osmolaritatea plasmatică este crescută, setea este absentă și secreția de ADH nu este stimulată; reglarea neosmotică a secreției de ADH este intactă (hipovolemia determină sete și stimularea secreției de ADH). Volumul LEC este în limite normale (lipsesc semnele de deshidratare), iar răspunsul tubilor renali la ADH exogen este normal. În hipernatremia esențială se constată o disociere între osmoreceptori și neurohipofiză, pe cînd între baroreceptori și neurohipofiză nu există o astfel de disociere.

Principalele manifestări clinice de hipernatremie sînt consecința hiperosmolarității plasmatice, care determină scăderea volumului celulelor din SNC. Manifestările de hiperosmolaritate plasmatică sînt aceleași, indiferent dacă osmolaritatea plasmatică crescută este dată de hipernatremie sau hiperglicemie. Severitatea manifestărilor clinice depinde de rapiditatea de instalare și de gradul hipernatremiei; manifestările de hipernatremie cronică sînt mai puțin intense decît cele de hipernatremie acută.

În hipernatremia acută apare scăderea bruscă a conținutului în apă al SNC; pot apărea hemoragii cerebrale prin rupturi vasculare.

În hipernatremia cronică celulele din SNC se adaptează la hiperosmolaritatea plasmatică (pentru limitarea pierderilor de apă din SNC) prin acumularea de aminoacizi și electroliți *(idiogenic osmoles)*; acest mecanism de protecție există numai la nivelul SNC.

În hipernatremia acută, la o osmolaritate plasmatică de peste 320 mOsm/kg apar somnolență și stare confuzională, iar cînd osmolaritatea crește peste 360–380 mOsm/kg apar comă și stop respirator.

Obiectivul principal al terapiei hipernatremiei îl reprezintă normalizarea osmolarității plasmatice.

Deficitul hidric se stabilește pe baza formulei:

$$0{,}6 \times \text{greutatea (kg)} \times (1 - 140/\text{natremia actuală})$$

Datorită acumulării de aminoacizi și electroliți *(idiogenic osmoles)* la nivelul celulelor SNC, corectarea rapidă a hipernatremiei poate determina edem cerebral, deoarece osmolaritatea plasmatică ajunge să fie relativ hipotonă în raport cu celulele SNC.

CAPITALUL DE CLOR AL ORGANISMULUI

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE

Clorul este anionul principal al lichidului extracelular; rolul său se intersectează și se corelează cel mai adesea cu cel al Na^+. De aceea s-a considerat că modificările bilanțului clorurat sînt identice cu cele ale bilanțului sodat. În realitate există și variații ale cloremiei independente de cele ale natremiei; cei doi ioni au, cel puțin parțial, circulație și roluri diferite. Rolurile identice sînt legate de menținerea izotoniei extracelulare și de reglarea echilibrului acidobazic;

La omul adult normal (de 70 kg) există aproximativ 2200 mmol Cl^- (30—35 mmol/kg corp) repartizat inegal în celule (26—64 mmol/l în eritrocite, 3 mmol/l în muşchii scheletici). În cantitate crescută, Cl^- mai există în celulele principale ale glandelor gastrice, în celulele glandelor sudoripare şi în fibrele colagene ale ţesutului conjunctiv. El există de asemenea în lichidele transcelulare şi în cele de edem (125 mmol/l), precum şi în sudoare (80 mEq/l). În plasmă concentraţia de Cl^- este în medie de 103 mmol/l (cu variaţii între 87—107 mmol/l), iar în lichidele interstiţiale de 114 mmol/l.

Bilanţul Cl^- în organism (fig. 34.12) este rezultatul echilibrului dintre aport şi eliminare. Aportul Cl^- se face prin alimente în cantităţi care variază între 120—260 mmol/zi. Din aceste cantităţi aproximativ 2/3 sînt aduse prin NaCl ingerată. Clorul se resoarbe aproape în totalitate mai ales în ileon.

Eliminările de Cl^- se fac aproape integral prin rinichi: Cl^- este anionul principal al urinii; numai 1—2% din cantitatea ingerată se elimină odată cu materiile fecale; cantităţile eliminate variază în raport cu necesităţile impuse de menţinerea unui bilanţ echilibrat al Cl^-. Se pare că ajustarea acestui bilanţ, prin modificarea eliminărilor urinare de Cl^-, este independentă de eliminările urinare ale Na^+. Este o ipoteză ce pare confirmată de existenţa unor mecanisme active, care acţionînd la nivelul tubilor contorţi distali, ar controla eliminările urinare de Cl^-.

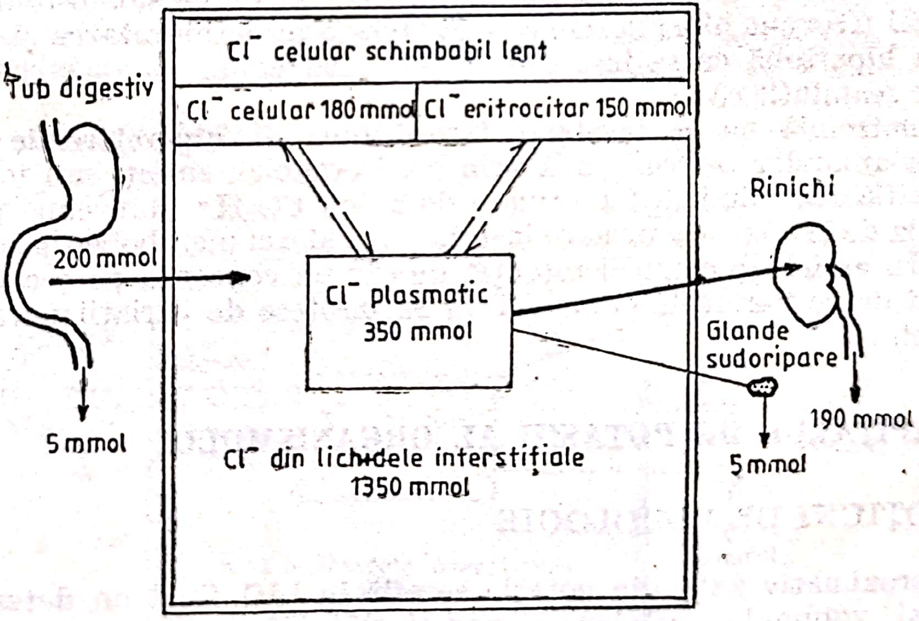


Fig. 34.12. — Bilanţul clorului în organism.

FIZIOPATOLOGIA CAPITALULUI DE CLOR AL ORGANISMULUI

Dezechilibrul dintre aport şi eliminare variază uneori independent de cel al Na^+. În ciuda acestui fapt de cele mai multe ori (dar nu totdeauna şi nu obligatoriu) variaţiile cloremiei în sensul creşterii (hipercloremie) sau ale scăderii (hipocloremie) sînt paralele cu cele ale natremiei.

Hipocloremia (sub 80 mmol/l) însoţeşte variate tulburări ale echilibrului acidobazic şi electrolitic. Ele sînt determinate de:
— depleţie clorată, cel mai frecvent din pierderi de suc gastric, care, producînd alcaloză, pot evolua spre tetanie gastrogenă;
— administrare îndelungată de diuretice de tipul furosemidului sau acidului etacrinic ce produc modificări similare cu cele produse de pierderile de suc gastric, la care se adaugă hipokaliemia;
— insuficienţa renală cronică şi acută, alcaloza metabolică, prin administrarea excesivă de bicarbonat, şi acidoza gazoasă: produc hipocloremie însoţită de hiponatremie.

Hipocloremia nu produce manifestări clinice evidente. Cl^- în deficit determină creşterea absorbţiei tubulare de Na^+, ca urmare a scăderii cantităţii de Cl^- filtrat. Aceste creşteri se însoţesc de creşterea eliminărilor urinare de H^+, cu acidurie şi alcaloză metabolică.

Hipercloremia (concentraţia Cl^- plasmatic peste 110 mmol/l) însoţeşte tulburările echilibrului acidobazic, în special acidozele metabolice, şi hipernatremia.

Hipercloremia este consecinţa:
— aportului crescut de cloruri, rinichiul fiind deficient;
— afecţiunilor care reduc eliminările de Cl^-: acidoză tubulară renală, nefropatii interstiţiale, intoxicaţii cu acetazolamidă;
— resorbţiei crescute de clor din intestin: în caz de administrare a răşinilor schimbătoare de ioni, sau la bolnavii cu ureterosigmoidostomie;
— cel mai frecvent hipercloremia se întîlneşte în deshidratarea şi hiperhidratarea hipertonă ce se însoţeşte de hipernatremie.

De reamintit că:
— hipernatremia nu se însoţeşte întotdeauna de hipercloremie; uneori creşterea anionilor se realizează prin acizi organici, sulfaţi sau fosfaţi;
— intensificarea eliminărilor urinare de anion CO_3H^- (împreună cu Na^+) şi retenţia de H^+ are ca urmare instalarea acidozei metabolice hipercloruremice. În astfel de condiţii retenţia de Cl^- nu concordă cu cea de Na^+, explicînd de ce variaţiile cloremiei nu se însoţesc de variaţii paralele ale natremiei.

CAPITALUL DE POTASIU AL ORGANISMULUI

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

Aproximativ 98% din potasiu se află în LIC fiind un determinant major al volumului celular; şi numai 2% (70 mmol) este prezent în LEC.

Potasiul total reprezintă circa 50 mmol/kg corp, un adult de 70 kg avînd deci 3500 mmol (140 g).

Na—K—ATPaza asigură menţinerea unei concentraţii intracelulare de potasiu de 160 mmol, care este de cca 40 ori mai mare decît cea din LEC (fig. 34.13).

Raportul dintre concentraţia intracelulară şi concentraţia extracelulară a potasiului este principalul determinant al potenţialului de membrană în ţesuturile excitabile.

Majoritatea potasiului din LIC se află în musculatura striată, iar ţesutul adipos este sărac în potasiu; din acest motiv, la vîrstnici, la care există o reducere a masei musculare şi o creştere a proporţiei de ţesut adipos, potasiul total este scăzut.

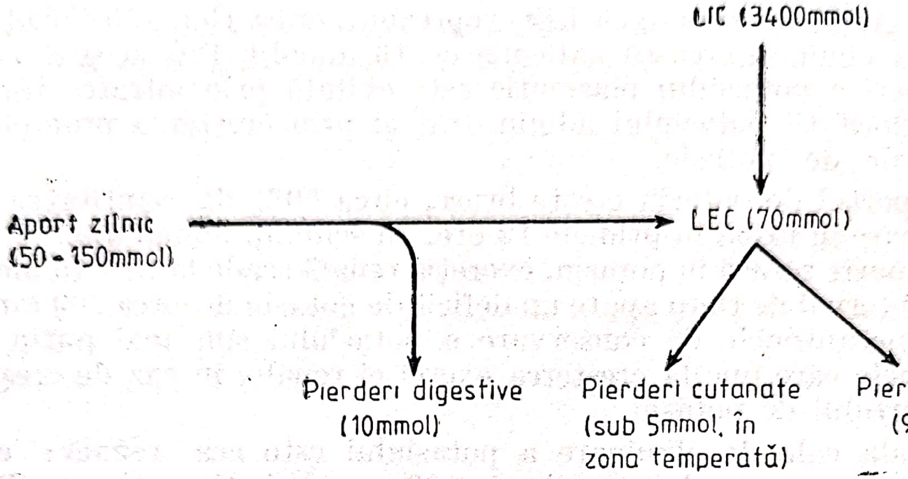

LIC (3400mmol)
Aport zilnic (50 - 150mmol)
LEC (70mmol)
Pierderi digestive (10mmol)
Pierderi cutanate (sub 5mmol, în zona temperată)
Pierderi renale (90mmol)

Fig. 34.13. — Schema bilanţului potasiului.

O parte din potasiul intracelular este legat de proteine; sinteza proteinelor şi a glicogenului (hepatic, muscular) determină retenţie de potasiu.

Aportul zilnic de potasiu este de 50—150 mmol (1—1,5 mmol/kg corp) (fig. 34.14). 1 g de KCl conţine 13,5 mmol de potasiu. Dietele bogate în glucide au un conţinut redus de potasiu.

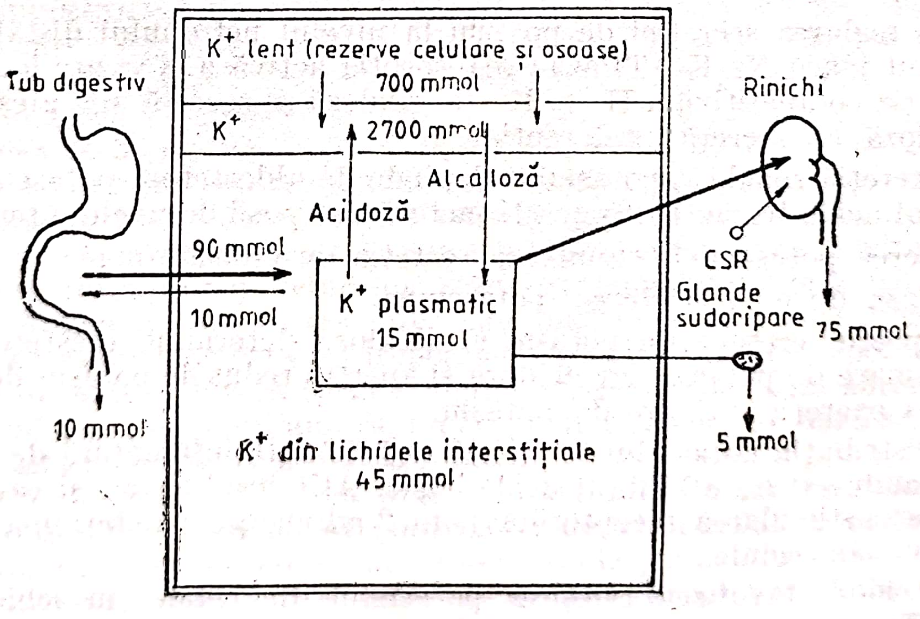

K⁺ lent (rezerve celulare şi osoase)
700 mmol
K⁺
2700 mmol
Alcaloză
Acidoză
Tub digestiv
90 mmol
10 mmol
10 mmol
K⁺ plasmatic 15 mmol
Rinichi
CSR
Glande sudoripare
75 mmol
5 mmol
K⁺ din lichidele interstiţiale 45 mmol

Fig. 34.14. — Metabolismul potasiului.

Dacă numai 1% din potasiul total (35 mmol) ar ieşi din sau ar intra în LEC, ar putea determina scăderea sau creşterea cu 50% a kaliemiei. Menţinerea în limite normale (3,5—5,5 mmol/l) a potasiului plasmatic depinde nu numai de ingestia şi excreţia renală, digestivă şi cutanată de potasiu, ci şi de schimburile de potasiu dintre LIC şi LEC.

Scăderea kaliemiei cu 1 mmol/l corespunde la un deficit de potasiu de 100—200 mmol. Această relaţie este valabilă numai pentru o kaliemie mai mare de 2 mmol/l.

După administrarea a 100—200 mmol de potasiu, kaliemia creşte cu 1 mmol/l. Avînd în vedere că LEC reprezintă circa 15 l, 150 mmol de potasiu ar fi trebuit să crească kaliemia cu 10 mmol/l. Dar această creştere periculoasă a potasiului plasmatic este evitată prin intrarea rapidă în LIC a majorităţii potasiului administrat şi prin creşterea promptă a excreţiei renale de potasiu.

Dacă aportul de potasiu creşte brusc, circa 50% din cantitatea administrată apare în urină în primele 12 ore. În schimb, numai după 7—14 zile de dietă foarte săracă în potasiu, excreţia renală scade la 10—15 mmol/ /zi. În acest interval de timp apare un deficit de potasiu de circa 200 mmol. Rezultă că mecanismele de conservare a potasiului sînt mai puţin eficiente decît cele care duc la creşterea excreţiei renale, în caz de creştere bruscă a aportului de potasiu.

Principala cale de eliminare a potasiului este cea renală: circa 90 mmol/zi la un aport zilnic mediu de 100 mmol/zi. Excreţia renală de potasiu este, în condiţii normale, aproximativ egală cu cantitatea absorbită din intestin. Pierderile digestive (sub 10 mmol/zi) şi cele cutanate (sub 5 mmol/zi în zona temperată) au o pondere redusă (fig. 34.14).

Aproape tot potasiul filtrat glomerular este reabsorbit la nivelul tubului contort proximal; potasiul urinar provine aproape exclusiv din secreţia activă la nivelul nefronului distal (tub contort distal, tubi colectori).

În reglarea secreţiei de potasiu la nivelul nefronului distal, un rol important joacă Na-K-ATPaza; reabsorbţia activă a Na^+ are loc paralel cu secreţia competitivă a H^+ şi K^+ (în acidoză se secretă mai ales H^+, iar în alcaloză se secretă preferenţial K^+).

Excreţia renală a potasiului depinde de aldosteron, potasemie şi de echilibrul acido-bazic. Între aceşti factori sînt posibile unele interacţiuni:

— creşterea potasemiei stimulează secreţia de aldosteron;

— alcaloza duce la scăderea potasemiei.

Aportul crescut de potasiu şi alcaloza determină creşterea eliminării urinare de potasiu, iar acidoza şi aportul redus de potasiu determină scăderea excreţiei urinare de potasiu.

Distribuţia potasiului între LIC şi LEC este influenţată de insulină, catecolamine şi de echilibrul acido-bazic. Atît insulina cît şi catecolaminele (prin stimularea receptorilor beta 2-adrenergici) determină intrarea potasiului în celule.

Acidoza favorizează ieşirea potasiului din celule (în schimbul intrării H^+), cu creşterea potasemiei; alcaloza favorizează intrarea potasiului în LIC (în schimbul ieşirii compensatorii a H^+) rezultînd scăderea potasemiei.

Creşterea sau scăderea pH cu 0,1 duce la modificări în sens opus a potasemiei cu 0,6 mmol/l (în medie). Trebuie precizat faptul că potasemia se modifică mai mult în acidoză decît în alcaloză şi că potasiul plasmatic se modifică mai mult în acidoza metabolică decît în cea respiratorie.

Insulina determină (prin stimularea Na-K ATPazei) creşterea captării de potasiu de către musculatura striată; acest efect al insulinei este independent de efectul său pe metabolismul glucozei (Richardson, 1985).

Hiperkaliemia stimulează secreţia de insulină; hiperinsulinemia care rezultă determină creşterea captării de potasiu de către musculatura striată şi de către ficat, cu normalizarea potasiului plasmatic (şi, deci, cu înlăturarea factorului care stimulează secreţia de insulină) (fig. 34.15).

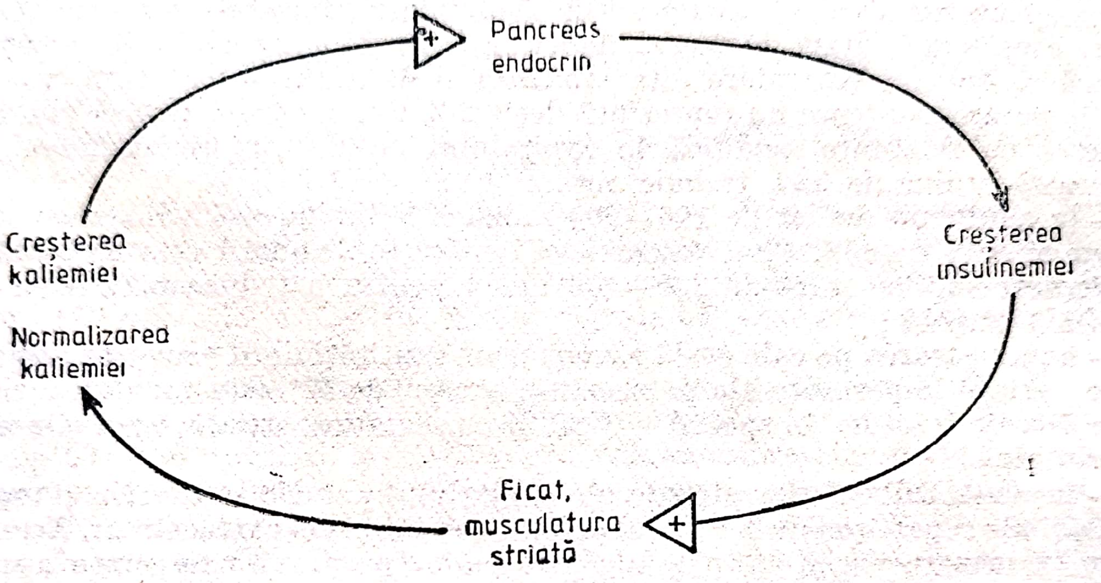


Fig. 34.15. — Efectul hiperkaliemiei pe funcţia pancreasului endocrin.

Administrarea de somatostatin *(growth hormone release inhibiting factor)*, pentru inhibarea secreţiei de insulină, produce creşterea potasemiei cu 0,5—0,7 mmol/l; potasemia s-a normalizat după administrarea de insulină exogenă (Richardson, 1985).

În caz de hipokaliemie poate apare toleranţă inadecvată la glucoză.

Catecolaminele (prin stimularea receptorilor beta 2-adrenergici) cresc captarea de potasiu de către musculatura striată; acest efect este înlăturat de către propranolol. Agoniştii receptorilor beta 2-adrenergici (salbutamol, terbutaline) determină scăderea potasiului plasmatic.

Hipokaliemia care apare după administrarea de adrenalină (prin stimularea receptorilor beta 2-adrenergici) este precedată de hiperkaliemie uşoară şi de scurtă durată (prin stimularea receptorilor alfa-adrenergici) (răspuns bifazic); faza iniţială, de hiperkaliemie, nu apare dacă se administrează alfa-blocante (fenoxibenzamină).

Mai mulţi hormoni (adrenalina, insulina, aldosteronul) sînt implicaţi în metabolismul extrarenal al potasiului; deficitul izolat în oricare din aceştia implică scăderea moderată a toleranţei la potasiu. Dacă se asociază deficitul a doi sau trei dintre hormonii amintiţi, rezultă scăderea severă a toleranţei la potasiu cu risc crescut de hiperkaliemie (de exemplu, asocierea diabet zaharat insulinodependent cu boala Addison imună sau asocierea diabet zaharat insulinodependent cu neuropatie a sistemului nervos vegetativ şi cu hipoaldosteronism hiporeninemic).

Efectul aldosteronului pe unele ţesuturi extrarenale (glande salivare, glande sudoripare, mucoasa intestinală) este demonstrat (reţine sodiul şi creşte excreţia de potasiu).

FIZIOPATOLOGIA REPARTIŢIEI ŞI CAPITALULUI DE POTASIU

Mecanismele de reglare au capacitatea de a modifica în limite foarte largi eliminările de K^+, pe care le adaptează aportului. Atunci cînd aceste mecanisme sînt depăşite sau alterate, se produc tulburări globale în sensul scăderii sau creşterii capitalului potasic, ambele situaţii influenţînd corespunzător nivelul kaliemiei. Din acest motiv, hipokaliemia este deseori considerată drept indice al deficitului, iar hiperkaliemia al retenţiei de K^+. Această echivalare este arbitrară şi de multe ori eronată, variaţiile potasemiei (care nu reprezintă decît 2% din capitalul potasic) nu reflectă cu fidelitate modificările capitalului de K^+ al organismului. În această ordine de idei, trebuie reţinut că:

— la adult, un deficit de 100—200 mmol K^+ diminuează valoarea potasemiei cu 1 mmol/l. Cînd valoarea ei depăşeşte 2 mmol/l este necesară o pierdere suplimentară de 200—400 mmol pentru a reduce potasemia cu încă 1 mmol/l;

— administrarea pe cale orală a unor mari cantităţi de K^+ nu este urmată de variaţii importante ale potasemiei; excesul de K^+ este rapid depozitat în diverse ţesuturi, în special în ficat şi musculatura striată, apoi eliminat prin rinichi;

— în afara tulburărilor globale ale capitalului potasic se descriu şi modificări ale repartiţiei de K^+ între sectorul celular şi cel extracelular. Acestea au ca urmare variaţii rapide ale potasemiei, cu grave consecinţe asupra activităţii musculaturii cardiace.

Tulburările globale ale capitalului de potasiu

Se traduc prin deficit sau retenţie de K^+.

Deficitul de K^+ este mai rar consecinţa aportului insuficient. Mai frecvent, el apare prin creşterea pierderilor de K^+. Uneori deficitul de K^+ este rezultatul asocierii aportului insuficient cu pierderile crescute.

Aportul alimentar insuficient reprezintă o cauză rară a deficitului de K^+, majoritatea alimentelor conţinîndu-l în cantităţi suficiente; excepţie fac: orezul, pastele făinoase, laptele, zahărul, mierea etc. Aceste excepţii explică posibilitatea instalării unor deficite de K^+ la copii şi la bolnavii supuşi timp îndelungat unui regim lacto-făinos.

Răşinile schimbătoare de ioni, care captează K^+ în tubul digestiv, pot determina deficite de K^+ chiar în condiţiile unui aport normal.

Stările patologice în care *aportul alimentar nu se poate face*: come, intoleranţă gastrică de diverse cauze, în special după intervenţii chirurgicale pe tub digestiv (stenoze digestive înalte).

În aceste stări aportul insuficient se însoţeşte de obicei de eliminări crescute de K^+; pentru a preveni deficitul trebuie adăugate în perfuzii cantităţi corespunzătoare de K^+.

Pierderile de K^+ se produc de obicei pe cale digestivă şi renală.

Pe cale digestivă cele mai frecvente cauze ale pierderilor de K^+ sînt vărsăturile incoercibile (gravidice, dilataţia acută de stomac, volvulus gastric, aspiraţiile gastro-intestinale, ocluziile intestinale înalte, fistulele digestive etc.), diareile de diverse etiologii (alterările difuze ale mucoasei colice, sindromul Zollinger-Ellison etc.). În toate aceste împrejurări pierderile de K^+ diferă în funcție de cantitatea lichidului digestiv pierdut și de conținutul său în K^+ (15—20 mmol/l în sucul gastric, 4—10 mmol/l în suc pancreatic, 2—10 mmol/l în suc intestinal, 3—10 mmol/l în bilă, 70 mmol/l în lichidul care se pierde după transverso-ileostomie, 130 mmol/l în lichid care se pierde după sigmoidostomie etc.).

De reținut că din toate aceste împrejurări, pierderile de lichide gastrice (vărsături, aspirații, fistule etc.) determină cele mai frecvente deficite de K^+:

— este împiedicat aportul simultan cu pierderea 15—20 mmol/l suc gastric;

— pierderile de K^+ produc concomitent și modificări funcționale renale, care permit creșterea eliminărilor de K^+;

— prin sucul gastric se pierd mari cantități de H^+ (70—80 mmol/l de lichid gastric) care produc alcaloză metabolică cu eliminări crescute de K^+;

— prin vărsături, aspirație etc., se pierd și mari cantități de Cl^- (50—170 mmol/l). Rezultatul pierderilor de Cl^-: aciduria care agravează alcaloza metabolică și pierderile de K^+;

Prin materiile fecale se elimină zilnic 10—20 mmol de K^+ la 100—200 ml apă. Aceste valori cresc în diareile acute cînd eliminările ating 50—150 mmol/zi. Explicația: iritația mucoasei digestive determină hipersecreția de lichide hipotone (în care apa se găsește proporțional în cantități mai mari decît electroliții) și respectiv pierderi de Na^+ în exces față de cele de Cl^-. Deoarece în asemenea condiții se instalează acidoza metabolică și deshidratarea extracelulară, este posibil ca potasemia să nu se modifice, deși capitalul potasic al organismului scade. Alterări asemănătoare se produc și după ileostomii, prin abuz de laxative, în sindromul Zollinger-Ellison etc. Pierderile de K sînt mai mari în alterările difuze ale mucoasei colice (rectocolita hemoragică) sau în tumorile viloase rectosingmoidiene, din cauza hipersecreției și a distrugerilor de celule (hematii).

Pe cale renală, pierderile de ioni de potasiu pot fi crescute fie prin lezarea primară a tubilor uriniferi, fie consecutiv tulburărilor funcționale tubulare, secundare altor afecțiuni.

Printre cauzele renale ale deficitului potasic se menționează:

— sindromul Fanconi-Debré în care pierderile de K^+ se însoțesc de glicozurie, fosfaturie și aminocidurie;

— acidoza hipercloremică secundară (oxaloză, hipercalcemie cu nefrocalcinoză, mieloame și paraproteinemii) sau congenitală și familială (sindromul Lightwood-Albright) în care tubii uriniferi fiind lipsiți de capacitatea de a secreta H^+, permit pierderi urinare crescute de K^+ și Na^+;

— hipokaliemia idiopatică, afecțiune congenitală și familială foarte rară, a primei copilării, caracterizată prin tulburarea resorbției sau secreției tubulare de K^+, cu potasiurie crescută;

— hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) și, mai ales, cel secundar (hipertensiuni arteriale renale sau esențiale, sindroame nefrotice, ciroze edematoase, mari asistolii, sindromul Bartter etc.) permit pierderi renale exagerate de K^+;

— hipercorticismul din maladia Cushing sau cel consecutiv administrării unor mari cantități de hormoni hipofizocorticosuprarenalieni, care, intensificînd catabolismul tisular, eliberează cantităţi crescute de K^+, ce se elimină prin urină;

— afecţiunile caracterizate prin suferinţe celulare grave (hipoxie, deshidratări, acidoze metabolice severe) şi întinse (distrugeri mari tisulare etc.) eliberează cantităţi mari de K^+ din celule în sectorul extracelular; concomitent fiind stimulată secreţia de glucocorticoizi şi aldosteron se pierd importante cantităţi de potasiu prin urină;

— diureticele care inhibă carboanhidraza din celulele tubului urinifer şi produc acidoza tisulară, clorotiazidele care, pe lîngă acidoză, acţionează asupra tubului urinifer proximal stimulînd eliminările urinare de Cl^- cresc eliminările de K^+ şi diureticele mercuriale prin alcaloză hipercloruremică stimulează pierderile urinare de potasiu. Concluzie importantă pentru practica medicală: administrarea îndelungată a diureticelor sau administrarea lor la bolnavii carenţaţi în K^+, denutriţi, cardiaci, cirotici etc. este periculoasă;

— insuficienţa renală acută în faza poliurică, precum şi orice poliurie funcţională sau organică prelungită determină pierderi urinare de K^+;

— nefritele ascendente care evoluează spre insuficienţă renală cronică globală, datorită regimului glucido-lipidic sărac în K^+, pierderilor digestive (vărsături, diaree) şi în special, pierderile renale de K^+ (asociate cu pierderi de Na^+) produc (datorită acidozei hipercloremice) deficit important potasic;

— formele de trecere de la nefritele cu pierderi izolate de K^+ şi Na^+ la nefritele cu acidoză hipercloremică (acidoză diabetică, ciroze hepatice, stările postoperatorii etc.) produc, prin mecanisme multiple şi complexe, deficite de K^+.

Retenţia de K^+ se realizează:

— prin aport care depăşeşte eliminările, situaţie întîlnită numai în cazul intensificării sintezelor de proteine şi glicogen (K^+ se fixează intracelular);

— în insuficienţa renală acută şi/sau cronică dacă se menţine aportul alimentar. În aceste condiţii retenţiile sînt minime, deoarece creşterea potasemiei omoară bolnavul înainte de a se fi putut realiza retenţia renală de K^+;

— în mod curent în afecţiunile caracterizate prin decalajul dintre cantităţile crescute de K^+ eliberate din ţesuturi în sectorul extracelular şi capacitatea renală redusă de a elimina excesul de K^+ care se acumulează în sectorul extracelular. În asemenea condiţii hiperpotasemia maschează de cele mai multe ori o stare de depleţie potasică, iar manifestările clinice sînt datorite nu retenţiei potasice, ci creşterii concentraţiei K^+ în lichidele extracelulare (a se vedea mai departe).

Tulburările repartiţiei intercompartmentale ale capitalului potasic

Tulburările de acest tip se referă la trecerile rapide şi masive ale K^+ din sectorul celular în cel extracelular sau invers, fără modificarea capitalului de potasiu global al organismului. Aceste treceri realizează sindroame cu manifestări clinice asemănătoare.

Paralizia periodică familială (Westphal), boală congenitală extrem de rară, întîlnită mai frecvent la sexul masculin, se manifestă prin accese paralitice care survin în general noaptea. Accesele sînt consecinţa transferului masiv de K^+ din sectorul extracelular în celulele musculare. În cursul accesului, concentraţia ionilor de potasiu în celulele musculare este dublă faţă de valorile normale. Cauza acceselor : alterarea primară a metabolismului energetic celular şi în special a celui glucidic. Consecinţa este creşterea permeabilităţii membranelor celulelor musculare. Ca urmare, ionul de sodiu pătruns în celulă nu mai poate fi expulzat din cauza carenţei energetice ; K^+ pătrunde în mod secundar în celulă menţinînd astfel echilibrul ionic.

Adinamia episodică ereditară familială (Gamstorp) este o boală ereditară foarte rară, mult mai gravă la bărbaţi. Se manifestă prin accese de paralizie cel mai frecvent a membrelor inferioare, dar poate cuprinde şi musculatura masticaţiei, a fonaţiei, deglutiţiei şi respiraţiei. Accesul se instalează brusc, de obicei ziua, în repaus, şi are o intensitate variabilă de la senzaţia de oboseală pînă la paralizia de tip ascendent.

Variaţiile cantitative ale kaliemiei

Nivelul kaliemiei este rezultatul raportului dintre capitalul global de K^+ al organismului şi capacitatea tisulară de a-l fixa. Kaliemia nu reprezintă deci un indice fidel al variaţiilor capitalului de kaliu al organismului. Cu toate acestea, fiind uşor de determinat şi avînd o semnificaţie clinică deosebită, determinarea kaliemiei este frecvent folosită în practica clinică.

În anumite condiţii patologice, kaliemia poate fi modificată, fie în sensul scăderii (hipo-), fie al creşterii (hiper-) sale.

Hipokaliemia

Scăderea potasiului plasmatic sub 3,5 mmol/1 este o tulburare electrolitică frecventă în practica medicală, cu o incidenţă mai mare la sexul feminin.

Hipokaliemia poate să apară prin scăderea aportului (cauză rară), trecerea rapidă de potasiu din LEC în LIC, pierderi digestive şi pierderi renale (tabelul 34.XIX).

Cauza hipokaliemiei este deseori sugerată de anamneză ; însă uneori bolnavul nu recunoaşte abuzul de diuretice sau de laxative sau faptul că-şi provoacă vărsături.

Pentru diagnosticul fiziopatologic al hipokaliemiei este important să se determine potasiul urinar, să se stabilească dacă hipokaliemia se asociază sau nu HTA şi dacă se asociază cu alcaloză sau cu acidoză.

Kaliuria peste 30 mmol/24 ore pledează pentru pierderi renale de potasiu, sub 20 mmol/24 ore sugerează pierderi digestive sau trecerea rapidă de potasiu din LEC în LIC (figura 34.16). În caz de administrare

Tabelul 34.XIX

Cauze de hipokaliemie (clasificare fiziopatologică)

I. Aport redus

Dietă bogată în hidrocarbonate, alcoolism cronic, anorexia nervoasă

II. Migrare de potasiu din LEC în LIC (potasiul total este normal)

Paralizie periodică hipokaliemică, administrare de insulină, tratamentul anemiei megaloblastice (vitamina B_{12} sau acid folic), alcaloza metabolică sau respiratorie

III. Pierderi digestive

Vărsături frecvente, diaree prelungită (sindromul Verner-Morrison), abuz de laxative, adenom vilos rectal, sindrom de malabsorbție, ureterosigmoidostomie

IV. Pierderi renale

A. Diuretice (furosemid, acid etacrinic, tiazide)
B. Vărsături frecvente cu alcaloză metabolică secundară
C. Exces de hormoni mineralocorticoizi : hiperaldosteronism primar (adenom sau hiperplazie CSR bilaterală), sindrom Cushing (forma ectopică), ingestie de licviriție (licorice), forma hipertensivă de sindrom suprarenogenital (deficitul de 11-hidroxilază), hiperaldosteronism secundar (HTA renovasculară, HTA malignă, reninom)
D. Alte cauze : sindrom Bartter, cetoacidoza diabetică, acidoza tubulară renală, sindromul Liddle, hipomagneziemia, leucemia mieloidă acută, unele antibiotice (gentamicina, carbenicilina), gossypol

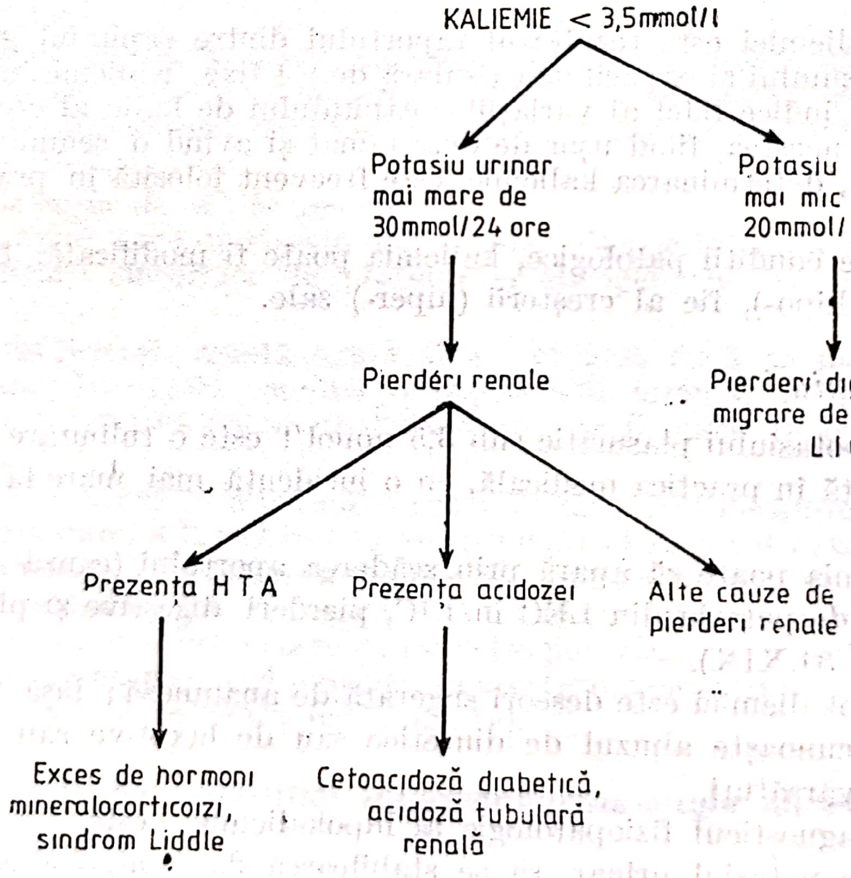

KALIEMIE < 3,5mmol/l
Potasiu urinar mai mare de 30mmol/24 ore
Potasiu urinar mai mic de 20mmol/24 ore
Pierderi renale
Pierderi digestive sau migrare de potasiu în LIC
Prezența HTA
Prezența acidozei
Alte cauze de pierderi renale
Exces de hormoni mineralocorticoizi, sindrom Liddle
Cetoacidoză diabetică, acidoză tubulară renală

Fig. 34.16. — Hipokaliemia (diagnostic fiziopatologic).

de diuretice (deci, este o pierdere renală de potasiu), hipokaliemia indusă de acestea se poate asocia cu potasiu urinar scăzut (deoarece rinichiul conservă potasiul pînă la înlăturarea deficitului).

În caz de *vărsături frecvente*, kaliuria este crescută datorită alcalozei metabolice (care apare datorită pierderii de acid clorhidric) şi a hiperaldosteronismului secundar (care apare datorită hipovolemiei); deci vărsăturile frecvente determină deficit de potasiu în primul rînd prin kaliurie crescută, pierderile digestive de potasiu avînd o pondere redusă (saliva şi sucul gastric au un conţinut de potasiu de numai 10 mmol/l).

O parte din hipokaliemiile prin pierderi renale sînt cu HTA (cele prin exces de hormoni mineralocorticoizi, sindromul Liddle) (figura 34.16).

Hipokaliemia se asociază frecvent cu *alcaloză* şi rareori cu acidoză: cetoacidoza diabetică, acidoza tubulară renală. Cînd deficitul de potasiu se asociază cu acidoză, potasemia poate să fie normală sau chiar crescută; potasemia normală la un bolnav cu acidoză trebuie să sugereze deficit de potasiu.

Hipokaliemia reflectă, în general, potasiul total scăzut; dar poate exista atît hipokaliemie fără deficit de potasiu (în cazul trecerii rapide de potasiu din LEC în LIC), cît şi deficit de potasiu fără hipokaliemie (de exemplu în cetoacidoza diabetică netratată).

La cei cu hipokaliemie este insuficientă corectarea deficitului de potasiu, trebuind înlăturată şi cauza deficitului de potasiu.

Hipokaliemia poate determina manifestări cardiovasculare (tulburări de ritm, mai ales la cei digitalizaţi), neuromusculare (oboseală musculară, paralizie, rabdomioliză şi mioglobinurie), renale (nefropatie kaliopenică), digestive (ileus paralitic) şi metabolice (toleranţă inadecvată la glucoză, alcaloză metabolică).

Deficitul de potasiu determină modificări Ecg tipice (scăderea amplitudinii undei T, subdenivelarea segmentului ST, creşterea amplitudinii undei U); la digitalizaţi, frecvenţa şi severitatea aritmiilor sînt crescute. În acelaşi timp, hipokaliemia antagonizează efectul inotrop pozitiv al digitalei (Richardson, 1985).

Manifestările neuromusculare au, în mod caracteristic, o evoluţie ascendentă: prima afectată este musculatura membrelor inferioare, urmată de cea a trunchiului, a membrelor superioare; ultima afectată este musculatura respiratorie.

În caz de hipokaliemie severă pot apare cvadriplegie şi insuficienţă respiratorie acută, prin afectarea musculaturii respiratorii.

Nefropatia kaliopenică se manifestă prin poliurie marcată, rezistentă la ADH (diabet insipid nefrogen).

Ileusul paralitic reflectă afectarea musculaturii netede a tubului digestiv.

Toleranţa inadecvată la glucoză este rezultatul inhibării secreţiei de insulină de către hipokaliemie.

În caz de *hipomagneziemie sau sindrom de malabsorbţie* se poate asocia *hipokaliemie cu hipocalcemie.* Efectul neuromuscular al fiecărui deficit electrolitic este contracarat de celălalt; din acest motiv, corectarea numai a hipokaliemiei duce la manifestări de tetanie, iar tratamentul numai al hipocalcemiei determină apariţia manifestărilor neuromusculare de hipokaliemie.

Asocierea de *hipokaliemie cu hipomagneziemie* este întîlnită mai frecvent în cetoacidoza diabetică şi la etilicii cronici; în cazul asocierii, dacă se administrează numai potasiu, poate apare tetania hipomagneziemică. Asocierea de hipokaliemie cu hipomagneziemie determină concentrații intracelulare reduse ale acestor electroliți; administrarea exclusivă a potasiului nu normalizează K^+ intracelular decît dacă se administrează și magneziu.

Scăderea bruscă a aportului de potasiu poate determina hipokaliemie, deoarece sînt necesare 7—10 zile pentru o reducere la maximum a kaliuriei (în intervalul amintit se pierd, pe cale renală 150—200 mmol de potasiu).

Dietele bogate în hidrocarbonate (sărace în potasiu), etilismul cronic și anorexia nervoasă pot contribui — fiecare în parte — printr-un aport redus de potasiu, la apariția hipokaliemiei.

În caz de hipomagneziemie, la etilicii cronici poate apare și o creștere a excreției renale de potasiu. La cazurile de anorexie nervoasă, un eventual abuz de laxative poate contribui la apariția deficitului de potasiu.

Migrarea bruscă de potasiu din LEC în LIC determină hipokaliemie fără deficit de potasiu.

În *cetoacidoza diabetică netratată*, deficitul de potasiu (datorit diurezei osmotice) se asociază deseori cu potasiul plasmatic normal sau chiar crescut (datorită acidozei). Administrarea de insulină și corectarea acidozei determină trecerea bruscă a potasiului din LEC în LIC, cu apariția hipokaliemiei.

Episoadele de *paralizie periodică hipokaliemică* (familială) apar după mese bogate în hidrocarbonate, după eforturi fizice intense, după administrarea de glucocorticoizi și durează 6—24 ore; administrarea cronică de acetazolamină duce la scăderea frecvenței și severității episoadelor de paralizie. În *hipertiroidism* poate apare o variantă de paralizie periodică hipokaliemică, asemănătoare cu forma familială.

Administrarea de vitamină B_{12} sau *acid folic* la pacienții cu anemie megaloblastică poate determina hipokaliemie în primele 48 ore de tratament, datorită stimulării puternice a hematopoiezei.

Inhalarea de *fenoterol* (spray), agonist al receptorilor beta 2-adrenergici, poate determina hipokaliemie, mai ales în condiții de stres (în criză de astm bronșic), cînd și adrenalina plasmatică este crescută. Prin stimularea receptorilor beta-2, fenoterolul și adrenalina determină intrarea rapidă de potasiu în LIC (Haalboom, 1985).

Sindromul Vener-Morrison (VIPom; holera pancreatică; sindromul WDHA = diaree apoasă, hipokaliemie, aclorhidrie) este urmarea producerii în exces de VIP (peptid intestinal vasoactiv) de către o tumoră pancreatică (37% din acestea sînt maligne); pierderile digestive de potasiu sînt de 200—300 mmol zi.

Diagnosticul de *adenom vilos rectal* este sugerat de pierderea rectală persistentă a unei secreții mucoase (scaunele fiind formate).

În caz de hipokaliemie inexplicabilă asociată cu kaliurie scăzută, trebuie exclus abuzul de laxative sau un adenom vilos.

Administrarea de diuretice (tiazide, furosemid, acid etacrinic) este una din cauzele cele mai frecvente de hipokaliemie; la mai puțin de 5% din cei aflați în tratament cronic cu diuretice poate apare o scădere a potasiului plasmatic.

Diureza osmotică, indusă de glicozurie sau de manitol, poate antrena un deficit important de potasiu ; în cetoacidoza diabetică, deficitul de potasiu este de cel puțin 5 mmol/kg corp.

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) este sugerat de asocierea de HTA (moderată, de regulă) cu hipokaliemia neprovocată (nu este în tratament cu diuretice), cu activitate reninică plasmatică (ARP) scăzută (care nu crește în cazul scăderii volemiei) și aldosteron plasmatic crescut (care nu scade în cazul creșterii volemiei, de exemplu, la încărcarea orală cu NaCl).

Hiperaldosteronismul primar poate să fie determinat de un adenom CSR (cu indicație chirurgicală) sau de hiperplazia nodulară bilaterală (care nu se tratează chirurgical, ci cu spironolactonă) ; în cazul celei de-a doua forme, hipokaliemia este mai puțin pronunțată. În hiperaldosteronismul primar, hipokaliemia poate fi absentă sau minimă în caz de dietă hiposodată. Dacă la prelevarea sîngelui se contractă musculatura antebrațului, rezultă o creștere a kaliemiei care poate masca hipokaliemia. Manifestările clinice de hiperaldosteronism primar sînt determinate de HTA, de hipokaliemie și de alcaloză.

Dacă în hiperaldosteronismul primar creșterea producției de aldosteron este primum movens, în hiperaldosteronismul secundar, primum movens este hipovolemia.

Dintre formele clinice de *sindrom Cushing*, hipokaliemia se asociază cel mai frecvent cu forma ectopică (o tumoră neendocrină, cel mai frecvent pulmonară, care produce ACTH în exces). Hipokaliemia din sindromul Cushing apare datorită cortizolului în exces (care are și efect mineralocorticoid) și prin producerea în exces a unor hormoni mineralocorticoizi diferiți de aldosteron (DOC sau corticosteron).

Ingestia cronică de lichiriție (licorice) poate determina manifestări sugestive de hiperaldosteronism primar, datorită conținutului în acid glicirizic (care are structură asemănătoare cu dezoxicorticosteronul și efect mineralocorticoid). Un derivat de acid glicirizic este carbenoxolona, preparat uneori utilizat în tratamentul ulcerului gastric.

În două forme de *sindrom suprarenogenital* se asociază HTA cu hipokaliemie ; în deficitul de 11-hidroxilază și (mai rar) în deficitul de 17-hidroxilază ; ambele răspund favorabil la dozele substitutive și supresive de glucocorticoizi.

Tumorile juxtaglomerulare care produc renină în exces, determină HTA, kipokaliemie și alcaloză.

Într-un studiu, s-a evidențiat hipokaliemie la 16% din HTA renovasculare confirmate chirurgical ; la cei cu HTA malignă s-a evidențiat hipokaliemie la 43% (Richardson, 1985).

În alte forme de *hiperaldosteronism secundar* (insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic, ciroză hepatică), hipokaliemia, cînd apare, este, în primul rînd, consecința tratamentului diuretic.

Sindromul Bartter (primul caz raportat în 1962) se caracterizează prin hiperplazie juxtaglomerulară, renină plasmatică crescută, hiperaldosteronism, hipokaliemie și alcaloză metabolică ; HTA și edemele sînt absente. Apare cel mai frecvent la copii, care au deseori un deficit statural. Există un răspuns presor redus la angiotensina exogenă ; actualmente se consideră că acest tip de răspuns este dat de creșterea angiotensinei endogene, care ocupă majoritatea receptorilor angiotensinei. PGE$_2$ urinară este crescută; tratamentul cu inhibitori al sintezei de prostaglandine (indometacin, aspirina) nu este suficient, fiind necesară și creșterea aportului de potasiu.

Hipovolemia cronică, dată de vărsături frecvente, abuz de laxative sau de diuretice, poate mima sindromul Bartter : hiperplazie juxtaglomerulară, ARP crescută, hiperaldosteronism, alcaloză, hipokaliemie, absența HTA.

Atît *acidoza tubulară renală proximală* (tipul II) cît și cea *distală* (tipul I) pot duce la hipokaliemie; forma distală (clasică) se poate asocia cu diferite boli imune (sindrom Sjögren, ciroză biliară primitivă, LES, tiroidita Hashimoto).

Sindromul Liddle este o afecțiune tubulară rară caracterizată prin hipokaliemie, HTA, alcaloză, ARP scăzută; se aseamănă cu hiperaldosteronismul primar (însă aldosteronul plasmatic este normal) și se tratează cu triamteren (nu răspunde favorabil la spironolactonă).

Hipomagniezemia determină hipokaliemie prin pierderi urinare crescute de potasiu ; asocierea hipocalcemiei cu hipokaliemie face necesară determinarea magnezemiei (deoarece hipomagniezemia este cauză și de hipocalcemie).

Pierderile urinare de potasiu din *leucemia acută mieloidă* se corelează uneori cu lizozimurie crescută.

Unele antibiotice (gentamicina, carbenicilina) determină hipokaliemie prin creșterea excreției urinare de potasiu.

În cursul tratamentului cu Gossypol-R (contraceptiv masculin extras din semințe de bumbac) poate apărea hipokaliemie prin pierderi renale crescute de potasiu (Carr, 1985).

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia se definește ca nivel plasmatic mai mare de 5,5 mmol/l; ea poate fi urmarea scăderii excreției renale de potasiu sau redistribuției potasiului, cu trecerea de potasiu din LIC în LEC (tabelul 34.XX). Cele două mecanisme se pot asocia, rezultînd creșterea severității hiperkaliemiei (de exemplu la cei cu insuficiență renală acută, prin asocierea acidozei și (eventual) de distrugeri celulare masive.

Hiperkaliemia determină manifestări cardiace (aritmii și modificări Ecg) și neuromusculare (oboseală musculară sau paralizie, cu caracter ascendent, afectînd inițial musculatura membrelor inferioare); paralizia apare, de regulă, atunci cînd kaliemia este mai mare de 7 mmol/l.

Modificările Ecg care sugerează diagnosticul de hiperkaliemie sînt : unda T ascuțită și cu amplitudine mai mare (modificarea cea mai precoce), creșterea intervalului PR, dispariția undei P și lărgirea progresivă a complexului QRS.

În caz de kaliemie crescută, trebuie exclusă, în primul rînd, *pseudohiperkaliemia;* aceasta poate să apară în trombocitoze, leucocitoze severe (peste 100 000/mm^3) sau în caz de hemoliză in vitro. Trebuie suspicionată

Tabelul 34.XX

Cauze de hiperkaliemie (clasificare fiziopatologică)

I. Pseudohiperkaliemie (în trombocitoze, leucocitoze severe sau hemoliză in vitro)

II. Migrare de potasiu din LIC în LEC

  A. Distrugeri celulare masive (rabdomioliză, hemoliză, arsuri, liză tumorală)
  B. Acidoză metabolică sau respiratorie
  C. Paralizia periodică hiperkaliemică
  D. Unele medicamente: supradozaj digitalic, arginina, succinilcolina (suxametoniu)

III. Scăderea excreției renale

  A. Insuficiența renală acută
  B. Insuficiența renală cronică severă
  C. Deficit de hormoni mineralocorticoizi
    1. Boala Addison
    2. Hipoaldosteronism hiporeninemic
    3. Heparina
    4. Diuretice care economisesc potasiul (spironolactona, triamteren, amilorid)
    5. Defecte enzimatice în sinteza aldosteronului (sindrom suprareno-genital)
  D. Lipsă de răspuns (rezistență) la acțiunea aldosteronului (în nefropatia lupică; după transplant renal)

pseudohiperkaliemia atunci cînd kaliemia crescută nu se asociază cu modificările Ecg amintite.

Hiperkaliemia determină *acidoză sistemică:* potasiul intră în celule, iar H^+ și Na^+ ies din LIC; în plus, hiperkaliemia duce la scăderea excreției renale de H^+.

La cei cu *distrugeri celulare masive* (rabdomioliză, hemoliză, arsuri, liză tumorală în cursul chimioterapiei sau radioterapiei) poate apare hiperkaliemie. În cazul rabdomiolizei, este posibilă trecerea de la hipokaliemie severă (care determină rabdomioliza) la hiperkaliemie (care este urmarea necrozei musculare). Un kilogram de țesut muscular conține cca 80 mmol de potasiu.

Paralizia periodică hiperkaliemică este mai rară decît paralizia periodică hipokaliemică; episoadele de paralizie pot fi precipitate de un aport crescut de potasiu, stress, ingestie de etanol, efort fizic etc. și pot fi prevenite prin administrarea de acetazolamidă.

Supradozajul digitalic (datorită inhibării Na-K-ATPazei) poate produce hiperkaliemie.

Succinilcolina (Suxametoniu), curarizant depolarizant, poate determina hiperkaliemie severă la cei cu arsuri, traumatisme, sau la cei cu boli neuromusculare.

Arginina (utilizată ca test de stimulare pentru hormonul somatotrop sau în tratamentul alcalozei metabolice) poate produce hiperkaliemie prin migrare de potasiu din celulele în LEC, probabil printr-un mecanism de schimb potasiu-arginină.

Scăderea excreției renale de potasiu apare datorită insuficienței renale (acute sau cronice) sau datorită deficitului de hormoni mineralocorticoizi (figura 34.17).

În *IRC* (cea mai frecventă cauză de hiperkaliemie) creşterea kaliemiei apare de obicei numai atunci cînd clearance-ul creatininei endogene scade sub 10 ml/min. La cei cu insuficienţă renală este necesară o limitare a aportului de potasiu. La cei cu IRC severă, excreţia digestivă de potasiu este semnificativ crescută (printr-un mecanism neelucidat).

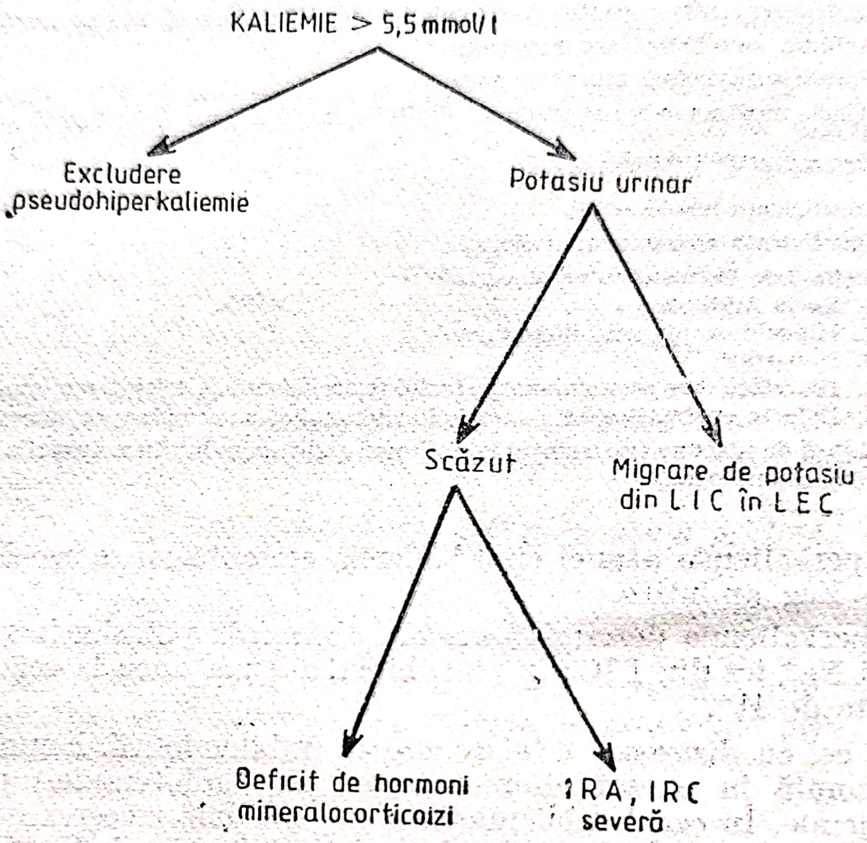

KALIEMIE > 5,5 mmol/l
Excludere pseudohiperkaliemie
Potasiu urinar
Scăzut
Migrare de potasiu din L I C în L E C
Deficit de hormoni mineralocorticoizi
IRA, IRC severă

Fig. 34.17. — Hiperkaliemia (diagnostic fiziopatologic).

În *insuficienţa renală acută* (IRA), în absenţa unui aport crescut de potasiu, potasemia creşte zilnic cu cca 0,5 mmol/l.

Pentru ca aportul crescut de potasiu să determine hiperkaliemie, este necesară asocierea unei excreţii renale reduse.

Hiperkaliemia apare la 64% din cazurile de *boala Addison* (Bondy, 1985); creşterea kaliemiei nu este prezentă la toate cazurile de boală Addison probabil pentru că dieta bogată în sodiu poate creşte excreţia urinară de potasiu chiar şi în absenţa aldosteronului (Reineck, 1983).

Hipoaldosteronismul hiporeninemic este un sindrom descris relativ recent, care apare de regulă la vîrstnici (vîrsta medie este 65 ani) şi care se caracterizează printr-un deficit selectiv de aldosteron (producţia de cortizol este normală) şi printr-o activitate reninică plasmatică (ARP) scăzută. Majoritatea cazurilor au insuficienţă renală moderată, secundară diabetului zaharat sau unei nefrite interstiţiale; circa jumătate din cei cu acest sindrom au diabet zaharat. Deoarece hiperkaliemia este un stimul puternic al secreţiei de aldosteron, nivelul plasmatic al aldosteronului este inadecvat în raport cu kaliemia; rezultă că hipoaldosteronismul nu este dat numai de hiporeninemie, ci şi de un defect în sinteza aldosteronului. Tratamentul substitutiv cu mineralocorticoizi corectează atît hiperkaliemia cît și acidoza metabolică. La originea ARP scăzute pot fi leziuni la nivelul aparatului juxtaglomerular sau scăderea conversiei precursorilor reninei în renină.

Tratamentul prelungit cu heparină poate inhiba secreția de aldosteron, ducînd la hiperkaliemie.

Administrarea de diuretice care economisesc potasiul (spironolactona, amilorid, triamteren) poate determina hiperkaliemie în special la cei cu IRC sau la cei cu diabet zaharat, mai ales dacă asociază un hipoaldosteronism hiporeninemic.

Există două *deficite enzimatice în sinteza aldosteronului* (sindrom suprarenogenital) care pot duce la hiperkaliemie și acidoză metabolică: deficitul de 21-hidroxilază și deficitul de 18-hidroxilază.

În *nefropatia lupică* sau după *transplant renal* poate apare lipsă de răspuns (rezistență) la acțiunea aldosteronului (Reineck, 1983).

În hiperkaliemia moderată sau severă, prima măsură terapeutică constă din administrarea i.v. de gluconat de calciu (10%), care antagonizează efectul hiperkaliemiei asupra excitabilității neuromusculare (tabelul 34.XXI).

Tabelul 34.XXI

Efectul tulburărilor electrolitice și al echilibrului acido-bazic asupra excitabilității neuromusculare

Creșterea excitabilității neuromusculare	Scăderea excitabilității neuromusculare
Hiperkaliemia	Hipokaliemia
Hipocalcemia	Hipercalcemia
Alcaloza sistemică	Acidoza sistemică

Efectul gluconatului de calciu este rapid și tranzitoriu, fiind ultrrior necesare măsuri care scad kaliemia crescută (soluție glucozată hipeetonă, insulină, bicarbonat de sodiu). La unii bolnavi cu insuficiență renală și hiperkaliemie severă este necesară hemodializa.

BIBLIOGRAFIE

ABRAMOW M., *Le facteur natriuretique auriculaire: un nouveau sistème hormonal*, Revue Med. de Bruxelles, 1986, 7, 207—209.

ANDREOLI T., *Disorders of fluid volume and electrolite balance*, in Wingaarden J. B. & Smith L. H. (eds.), *Cecil Textbook of Medicine*, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1985, p. 515—514.

BONDY P. K., *Disorders of adrenal cortex*, in Wilson J. D., Foster D. W. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*, Seventh Edition, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1985, p. 854.

CARR B. R., GRIFFIN J. E., *Fertility control and its complications*, in Wilson J. D., Foster D. W. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*, Seventh Edition, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, 1985, p. 469.

CLOIX J. F., DEVYNCK A., *Isolement et purification d'un composé digitalique endogène*, Revue Med. de Bruxelles, 1986, 7, 201—206.

COCULESCU M., *Neuroendocrinologie clinică*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1986, p. 239–243.

DE FRONZO R. A., *Hyperkaliemia and Hyporeninemic Hypoaldosteronism*, Kidney Int., 1980, 17, 118–134.

DE FRONZO R. A., BIA M., *Extrarenal potassium homeostasis*, în Seldin D. W., Giebisch G. (eds.) *The Kidney. Physiology and Pathophysiology*, volume 2, Raven Press, New York, 1985, p. 1179–1206.

DERAY G., RIE M., DEVYNCK M. A., *Evidence of an endogenous digitalis like factor in the patients with acromegaly*, 1987, 316, 575–580.

DE WARDENER H. E., CLARKSON E. M., *Concept of natriuretic hormone*, Physiol. Revue, 1985, 65, 658–759.

DE BOLD A. J., BORENSTEIN H. B., VERESS A. T., SONENBERG H., *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats*, Life Sci., 1981, 28, 89–95.

FAVRE H., MACH R. S., *Etude du ,,Factor natriuretique'' chez des malades atteints d'oedemes idiopathiques*. Schweiz. Med. Wochenschr., 1980, 110, 1107–1111.

FITZSIMONS J. T., *Physiology and pathology of thirst and sodium apetite*, în Seldin D. W., Giebisch G. (eds.), *The Kidney Physiology and Pathophysiology*, volume 2, Raven Press, New York, 1985, p. 885–901.

GOLDSTEIN S., *Senescence*, în De Groot L. J. (ed.), *Endocrinology*, volume 3, Grune and Stratton, New York, 1979, p. 2007.

HAALBOM J. R., DEENSTRA M., *Hypokalaemia induced by inhalation of fenoterol*, Lancet, 1985, 1, 1125–1127.

HAADY F. J., PAMNANI M. B., *Humoral factors and the sodium-potassium pump in volume expanded hypertension*, Fed. Proc., 1985, 44, 2789–2794.

HAADY F. J., *Endogenous digitalis-like factor or factors*, N. Engl. J. Med., 1987, 316, 621–623.

HELDERMAN J. H., *The impact of normal aging on the hypothalamic — neurohypophyseal — renal axis*, în Korenman S. G. (ed.), *Endocrine aspects of aging*, Elsevier Biomedical, New York, 1982, p. 17–19.

IONESCU TÎRGOVIȘTE C., *Metabolismul apei și electroliților*, în Păun R. (ed.) *Tratat de medicină internă. Boli de metabolism și nutriție*, Editura Medicală, București, 1986, p. 94.

JAHADI M. R., BALDWIN A., *Villous adenomas of the colon and rectum*, Am. J. Surg., 1975, 130, 729–738.

PALEVSKY P. M., RENDULIC D., DIVEN WF. *Maltose induceg hyponatremia*. Ann. Intern. Med., 1993, 118, 526–528.

REINECK H. J., *Disorders of potassium balance*, în Stein J. E. et al. (eds.) *Internal Medicine*, Brown Co., Boston 1983, p. 726–733.

RICHARDSON R. M. A., KUNAU R. T., *Potassium deficiency and intoxication*, în Seldin D. W., Giebisch G. (eds.) *The Kidney. Physiology and Pathophysiology*, volume 2, Raven Press, New York, 1985, p. 1251–1262.

ROBERTSON G. L., *Regulation of vasopressin secretion*, în Seldin D. W., Giebisch G. (eds.), *The Kidney. Physiology and Pathophysiology*, volume 2, Raven Press, New York, 1985, p. 869–884.

SCHERBAUM W. A., WASS J. A., BESSER G. M., BOTTAZZO G. F., DONIACH D., *Autoimmune cranial diabetes insipidus : its association with other endocrine diseases and histiocytosis X*, Clinical Endocrinology, 1986, 25, 411–420.

THIBONNIER M., *La vasopressine, l'hormone antidiurétique*, La Presse Méd., 1987, 16, 481–485.

VERNER J. V., MORRISON A. B., *Endrocrine pancreatic islet disease with diarrhea*, Arch. Intern. Med., 1974, 133, 492–500.

ZERBE R., STROPES L., ROBERTSON G., *Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis*, Annu. Rev. Med., 1980, 31, 315–327.

ZIPSER R. D., RUDE R. K., FICHMAN M. P., *Regulation of urinary prostaglandins in Bartter's syndrome*, Am. J. Med., 1979, 67, 263–267.

CAPITOLUL 35

Echilibrul acido-bazic

DANIEL GRIGORIE

> Oamenii sînt împărţiţi în două grupuri: cei îndreptăţiţi şi cei neîndreptăţiţi. Cei îndreptăţiţi fac împărţirea dreptăţii.
>
> A doua lege a lui Cohen.

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

Homeostazia acido-bazică, sau reglarea concentraţiei ionului de hidrogen, este rezultatul acţiunii integrate a 3 sisteme: 1) sistemele tampon, intra şi extracelulare, 2) sistemul respirator, şi 3) rinichii.

Concentraţia ionului de hidrogen

În practica clinică se preferă utilizarea noţiunii de pH, atunci cînd se discută tulburările echilibrului acido-bazic. Probabil că această noţiune anacronică ar trebui abandonată, iar homeostazia acido-bazică* ar trebui gîndită în termenii concentraţiei ionilor de hidrogen: [H^+]; [H^+] trebuie apreciată în acelaşi fel în care este apreciată concentraţia altor cationi şi anioni: mol/l, mmol/l, µmol/l. pH este logaritmul negativ al [H^+] şi prin urmare scala pH este logaritmică, nu lineară cum este scala concentraţiei ionilor de hidrogen. Deci, modificări minore ale pH vor reflecta modificări importante ale [H^+]. [H^+] poate fi exprimată în nanomoli sau nanoechivalenţi la litru; valorii [H^+] de 40 nmol/l îi corespunde un pH de 7,40. Valorile [H^+] compatibile cu viaţa sînt cuprinse între o minimă de 16 nmol/l şi o maximă de 160 nmol/l (tabelul 35.1), dovedind că organismul uman poate suporta modificări procentuale ale [H^+] mai mari decît ale altor ioni (Ca^{+2}, K^+ etc.).

Tabelul 35.I

Corelaţie între H^+ şi pH

pH	H^+ nmol/l
7,8	16
7,7	20
7,6	26
7,5	32
7,4	40
7,3	50
7,2	63
7,1	100
7,0	100
6,9	125
6,8	160

Sursele ionilor de hidrogen

Acidemia, creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen în sînge, poate fi de origine metabolică sau respiratorie.

---

* Un acid este un donor de protoni, iar o bază este un acceptor de protoni care se combină cu un ion de hidrogen pentru a forma un acid:

$$HA \rightleftarrows H^+ + A^- \text{ (acid } \rightleftarrows \text{ proton + bază).}$$

Sursa metabolică

Producţia zilnică de ioni de hidrogen este enormă (10.000—15.000 milimoli); marea ei majoritate provine din metabolizarea intracelulară, pînă la CO_2 şi apă, a compuşilor ce conţin atomi de carbon. Această mare cantitate de acid este virtual eliminată la nivel pulmonar, astfel încît nu se produce o retenţie netă de acid. Echilibrul este menţinut pe baza următoarelor reacţii:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-.$$

Procesul este reversibil, CO_2 format fiind eliminat prin respiraţie. Atita timp cît sistemul respirator este capabil să menţină stabilă presiunea parţială a CO_2 în sîngele arterial (P_{CO_2}), şi deci o concentraţie constantă a H_2CO_3, ratele de eliberare şi fixare ale H^+ vor fi constante şi nu se vor produce modificări nete în echilibrul acido-bazic.

Cum majoritatea compuşilor organici sînt metabolizaţi pînă la CO_2 şi apă, metabolizarea lor nu alterează statusul acido-bazic. Dacă însă metabolizarea unui compus organic nu este completă pînă la CO_2 şi apă, apare un exces de H^+.

Excesul de H^+ se poate produce pe cel puţin trei căi:

1. O cale metabolică poate conduce la producerea unui acid organic, cum este acidul lactic. Deşi în mod obişnuit acesta este metabolizat pînă la CO_2 şi apă, în condiţii de hipoxie acidul lactic se va acumula.
2. Un acid organic rezultat dintr-un proces metabolic poate fi tamponat de bicarbonatul de sodiu, consumînd bicarbonatul şi producînd sarea de sodiu a anionului acid respectiv. Dacă acesta din urmă este eliminat prin urină sau fecale înainte de a fi metabolizat pe o cale care consumă H^+, rezultatul net va fi retenţia H^+.
3. Dacă acidul organic produs este un compus cum ar fi acidul uric, care nu poate fi metabolizat mai departe, se vor acumula de asemenea ioni de hidrogen.

În prima situaţie, cea a producerii de acid lactic, există posibilitatea ca pînă la urmă metabolizarea să devină completă (pînă la CO_2 şi apă) şi balanţa H^+ să fie restabilită. În ultimele 2 situaţii, eliminarea anionilor acizi sau producerea unui acid nemetabolizabil, producţia netă de acid poate fi echilibrată numai prin excreţia H^+.

Deci, în condiţii normale, metabolizarea compuşilor organici pînă la CO_2 şi apă nu produce nici o modificare a H^+. În situaţii patologice, metabolizarea incompletă sau pierderea anionilor rezultaţi din acest proces pot determina apariţia unui mare exces de H^+.

Acidul produs ca CO_2 este denumit acid volatil pentru că poate fi eliminat prin respiraţie. Acizii legaţi sînt denumiţi acizi nevolatili şi ei trebuie să fie eliminaţi la nivel renal. Producţia netă de acizi legaţi este în mod normal de aproximativ 1 mEq/kg/24 h. Există trei surse majore de acizi nevolatili:

1. Metabolizarea incompletă a compuşilor organici neutri, discutată mai sus.
2. Catabolismul oxidativ al aminoacizilor ce conţin sulf (metionina, cisteina), cu producerea de acid sulfuric.
3. Hidroliza fosfaţilor din fosfoproteine cu producere de acid fosforic.

Ultimele două surse de acizi explică de ce dietele bogate în proteine şi stările de hipercatabolism produc acidoză.

Sursa respiratorie

Sistemul respirator reglează presiunea parţială a CO_2 în umorile organismului. La om, presiunea parţială a CO_2 în sîngele arterial este în echilibru cu cea din spaţiul alveolar şi este de aproximativ 40 mmHg. La 37°C, cantitatea de CO_2 dizolvat în plasmă se calculează astfel: CO_2 dizolvat $= 0{,}03 \times 40 = 1{,}2$ mmol/l, unde coeficientul de solubilitate al CO_2 este 0,03.

Rezultatul hipoventilaţiei , de orice cauză, se obţine prin ecuaţia:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Creşterea H_2CO_3, ca urmare a retenţiei CO_2, produce creşterea $[H^+]$.

Sursele bazelor

Ca principiu de bază, cînd un compus organic neutru este metabolizat se formează un anion şi un H^+. Metabolizarea acestui anion pînă la CO_2 şi apă se face cu fixarea unui H^+. Această ultimă situaţie explică de ce prezenţa în dietă a unor cantităţi mari de lactat sau citrat de sodiu are efectul adăugării de baze în sistem, adică, metabolizarea citratului sau lactatului va necesita îndepărtarea de ioni de hidrogen din soluţie, lăsînd în urmă ioni hidroxil. Acelaşi principiu explică de ce ionii de hidrogen, acumulaţi ca urmare a metabolizării incomplete a compuşilor organici, vor fi consumaţi, dacă respectivii compuşi vor fi metabolizaţi ulterior pînă la CO_2 şi apă. Este de asemenea evident că după cum hipoventilaţia produce retenţie de CO_2, hiperventilaţia, eliminînd CO_2, va scădea acidul carbonic şi deci şi $[H^+]$.

Sistemele tampon

Sistemele tampon, prezente atît în celule cît şi în umori, reprezintă prima linie de apărare împotriva tendinţelor de modificare a $[H^+]$. Ele au rolul de a minimaliza şi nu de a împiedica modificările pH care vor declanşa răspunsuri respiratorii şi renale.

Un sistem tampon este o soluţie formată dintr-un acid slab şi baza sa conjugată.

Sistemul tampon major al lichidului extracelular este sistemul acid carbonic/bicarbonat. Contribuţii mai mici la tamponarea extracelulară realizează fosfaţii şi proteinele. Tamponarea intracelulară, în sistemul vascular, este predominant o funcţie a hemoglobinei din eritrocite. Sistemul tampon al Hb este responsabil de 1/3 din tamponarea realizată de sîngele circulant. În alte celule sînt mai importante sistemele tampon realizate de fosfaţi şi proteine.

Un sistem cu mare capacitate de tamponare a H^+ este realizat de structura cristalină a oaselor. În situaţia unui exces de acizi, carbonaţii din oase sînt eliberaţi în spaţiul extracelular. Aceasta este însoţită de intrarea fosfaţilor extracelulari sau de ieşirea calciului şi sodiului din oase. Tamponarea realizată de oase este mai importantă în retenţia cronică de acizi, decît în tulburările acido-bazice acute.

Orice discuție asupra sistemelor tampon trebuie să înceapă de la ecuația Henderson-Hasselbach. Conform legii acțiunii maselor, pentru ecuația: $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ există relația:

$$\frac{[H^+]\cdot]A^-]}{[HA]} = K.$$

Acizii puternici sînt aproape complet ionizați, în timp ce acizii slabi sînt numai parțial ionizați. Deci, cu cît concentrațiile H^+ și A^- necesare pentru a satisface ecuația sînt mai mari, cu atît acidul respectiv este mai puternic.

Ecuația de mai sus poate fi prezentată și altfel: $[H^+] = K\frac{[HA]}{[A^-]}$.

Această ecuație este suficientă pentru calculul concentrației ionilor de hidrogen în nanomoli. Logaritmul ecuației prezentate: $\log [H^+] = \log K + \log\frac{[HA]}{[A^-]}$ multiplicată cu -1 va fi:

$$-\log [H^+] = -\log K + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

Mai sus s-a definit pH ca fiind logaritmul negativ al concentrației ionilor de hidrogen ($-\log [H^+]$). S-a definit $-\log K$ ca pK. Acest pK este egal cu pH unei soluții în care un acid este 50% ionizat. pK este deci caracteristic pentru fiecare acid, iar relația dintre pK și tăria acidului este invers proporțională. Ținînd cont de aceste considerente, ecuația Henderson-Hasselbach este următoarea: $pH = pK + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$.

Din ecuație rezultă evident că sistemele tampon sînt mai eficiente la un pH egal cu pK lor. În această situație acidul este 50% ionizat și deci $[A^-] = [HA]$. Orice adăugare de H^+ sau OH^- va modifica numai minim raportul $\frac{[A^-]}{[HA]}$ cînd concentrațiile lor sînt egale.

Relația dintre eficiența unui sistem tampon și pK acidului său este valabilă numai pentru sistemele închise. Un sistem închis este sistemul în care adăugarea de ioni de hidrogen, de exemplu, va crește concentrația acidului și va scădea concentrația bazei conjugate în aceeași măsură. În sistemele deschise, concentrația acidului și a bazei sale conjugate pot varia independent.

Sistemul tampon acid carbonic/bicarbonat

Acest sistem tampon este definit prin ecuația Henderson-Hasselbach, astfel:

$$pH = 3{,}5 + \log\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}.$$

Avînd în vedere că H_2CO_3 este în echilibru cu CO_2 gazos, o formă mai adecvată a ecuației, pentru a descrie acest sistem tampon, este următoarea:

$$pH = 6{,}1 + \log\frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 \times P_{CO_2}} = 6{,}1 + \log\frac{24\ \text{mmol/l}}{1{,}2\ \text{mmol/l}}.$$

Dacă acesta ar fi un sistem închis, orice creștere a $[H^+]$ ar determina scăderea $[HCO_3^-]$, creșterea concentrației acidului carbonic în aceeași măsură și ar diminua pH. La rîndul său creșterea concentrației bicarbonatului ar produce scăderea $[H^+]$ și creșterea pH. Aceste modificări sînt ușor de înțeles prin prisma ecuației anterioare: $[H^+] = K\frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$.

Sistemul tampon CO_2/ bicarbonat operează prin donarea de ioni de hidrogen cînd $[H^+]$ scade şi prin acceptarea de ioni de hidrogen cînd $[H^+]$ creşte.

Un sistem tampon funcţionează cu eficienţă mai mare în apropierea pK său. Dacă sistemul tampon CO_2/bicarbonat (pK=6,1) ar funcţiona ca un sistem închis, atunci la pH fiziologic (7,4) el ar tampona bine acizii, dar ar fi un tampon slab pentru baze. Din fericire tamponul CO_2/bicarbonat este un sistem deschis : concentraţiile CO_2 şi ale HCO_3^- pot varia independent. CO_2 este reglat de sistemul respirator, iar HCO_3^- de către rinichi.

Capacitatea totală de tamponare a organismului se realizează astfel : 2/3 revine deplasării protonilor, intracelular (în acidoze) şi extracelular (în alcaloză), iar 1/3 sistemul bicarbonatului. Pentru că bicarbonatul este principalul anion extracelular, cantitatea totală de bicarbonat în lichidul extracelular al unui adult de 70 kg care are 15 l de LEC este 360 mmol (24 mmol/l × 15 l) HCO_3^-. Prin urmare capacitatea totală de tamponare a organismului este 1080 mmol (360 mmol HCO_3^- × 3). Această cantitate este adesea denumită „spaţiul bicarbonatului", şi se poate calcula astfel : HCO_3^- arterial × 0,6 × greutatea corporală. Spaţiul bicarbonatului este un index al excesului net de acizi sau baze.

Sistemele tampon ale fosfaţilor şi proteinelor

Sistemul tampon al fosfaţilor are 3 pK potenţiale. Pentru sistemul $\frac{H_2PO_4^-}{H_3PO_4}$ pK este 2, pentru sistemul $\frac{HPO_4^{-2}}{H_2PO_4^-}$ pK este 6,8 şi pentru sistemul $\frac{PO_4^{-3}}{HPO_4^{-2}}$ pK este 11,8. În condiţii fiziologice, sistemul $\frac{HPO_4^{2-}}{H_2PO_4^-}$ cu pK = 6,8 este cel mai important. La pH = 7,4 vor fi 4 molecule de HPO_4^{2-} pentru fiecare moleculă de $H_2PO_4^-$.

Sistemele tampon ale proteinelor au un rol important în spaţiul intracelular şi unul modest în LEC. Proteinele pot avea mai multe grupări disociabile pe o singură moleculă şi deci vor avea un pK aparent, care este funcţie de toate pK ale grupărilor disociabile care operează în limite fiziologice.

Dacă în LEC cel mai important tampon este sistemul H_2CO_3/HCO_3^-, în lichidul intracelular (LIC) cei mai importanţi sînt fosfaţii şi proteinele.

La un pH = 7,4, aproximativ 50% dintr-un exces de acizi nevolatili va fi tamponat extracelular şi 50% intracelular. Pe de altă parte, un exces de baze va fi tamponat astfel : 2/3 în LEC şi 1/3 în LIC. Tamponarea mai eficientă a bazelor în LEC sugerează că pK aparent al tamponilor din LEC este mai mare decît cel al tamponilor din LIC. De aceea, procentaje tot mai mari (pînă la 80%) dintr-un exces de acizi vor fi tamponate intracelular, pe măsură ce pH scade.

Tamponarea CO_2

Sistemele tampon discutate pînă acum, fie că acţionează intra sau extracelular, au ca obiect primar al acţiunii lor acizii şi bazele legate (fixe).

inv 137380

Tamponarea CO_2 se desfăşoară cu predilecţie în *eritrocite*, iar tamponul major este *hemoglobina* (Hb). Această situaţie este facilitată de marea permeabilitate a eritrocitelor pentru CO_2 ca şi de conţinutul ridicat în anhidrază carbonică (AC) al eritrocitelor (anhidraza carbonică este enzima care hidratează CO_2 în acid carbonic). Prin urmare CO_2 pătrunde prin difuziune în eritrocite unde este hidratat : $CO_2 + H_2O \overset{AC}{\rightleftharpoons} H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$.

Ionul de hidrogen se combină cu Hb^- şi formează HHb. Bicarbonatul (HCO_3^-) difuzează în afara celulei, prin schimb cu ionul de clor (Cl^-). Rezultatul este că CO_2 reţinut este tamponat, iar bicarbonatul este eliberat în sînge, în schimbul clorului. Deci, în situaţiile în care apare retenţie de CO_2, cresc atît HCO_3^- cît şi H_2CO_3 ; reversul apare în hiperventilaţie.

Majoritatea acizilor legaţi sînt acizi puternici ; ei sînt complet ionizaţi la pH lichidelor biologice şi trebuie să fie imediat tamponaţi pentru a împiedica scăderea rapidă a pH.

Cantitatea totală de substanţe tampon capabilă să facă faţă unei încărcări acute cu acizi legaţi este de numai 12—15 mmol/kg corp. În acidemia cronică, sărurile alcaline de calciu din oase, care reprezintă un ezervor enorm, pot fi utilizate. Dar, aşa cum s-a menţionat, sistemele tampom scheletice nu joacă un rol important în protecţia împotriva încărcărilor acide acute. Cînd un acid legat este tamponat în LEC se produce reacţia : $HA + NaHCO_3 \rightarrow NaA + CO_2 + H_2O$, iar CO_2 este eliminat prin respiraţie. După cum se observă această reacţie consumă bicarbonat.

Producţia zilnică normală de acizi nevolatili ar putea consuma cantitatea de substanţe tampon disponibilă în mai puţin de 2 săptămîni, dacă nu ar exista mecanisme de regenerare a substanţelor tampon ; acest rol este îndeplinit de rinichi.

Din cele prezentate pînă acum reiese că sistemele tampon diminuă dar nu pot împiedica modificările pH ; acestea din urmă stimulează centrul respirator să elimine CO_2 şi iniţiază procesul de excreţie a ionilor de hidrogen ca şi regenerarea substanţelor tampon de către rinichi (exemplul se referă la situaţia creşterii $[H^+]$).

Rolul *sistemului respirator*, conturat din prezentarea de pînă acum, este de a reţine sau elimina rapid CO_2. În caz de hipoventilaţie retenţia de CO_2 va determina creşterea $[H^+]$, conform reacţiei : $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$.

În timpul hiperventilaţiei ionul de hidrogen este îndepărtat din lichidele organismului şi eliminat prin plămîni : $H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$.

Anomaliile respiratorii primare ale echilibrului acido-bazic sînt tamponate în special intracelular şi declanşează răspunsuri renale, ce vor fi discutate mai departe.

Reglarea renală a secreţiei ionului de hidrogen

Mecanisme generale

În acest proces sînt implicate 3 mecanisme majore : reabsorbţia bicarbonatului, excreţia acidităţii titrabile şi excreţia ionului de amoniu. Aceste trei procese sînt rezultatul secreţiei active de H^+ (fig. 35.1.)

Ori de cîte ori un H^+ este secretat de o celulă tubulară în urină, se formează un OH^- în celulă. Acesta se combină cu CO_2 pentru a forma HCO_3^- intracelular, reacție catalizată de anhidraza carbonică (AC), atît în nefronul proximal cît și în cel distal. Ieșirea HCO_3^- din celulă se face prin membrana bazolaterală, iar în final bicarbonatul ajunge din nou în sînge. H^+ secretat din celulă în lichidul tubular urmează 3 căi potențiale :

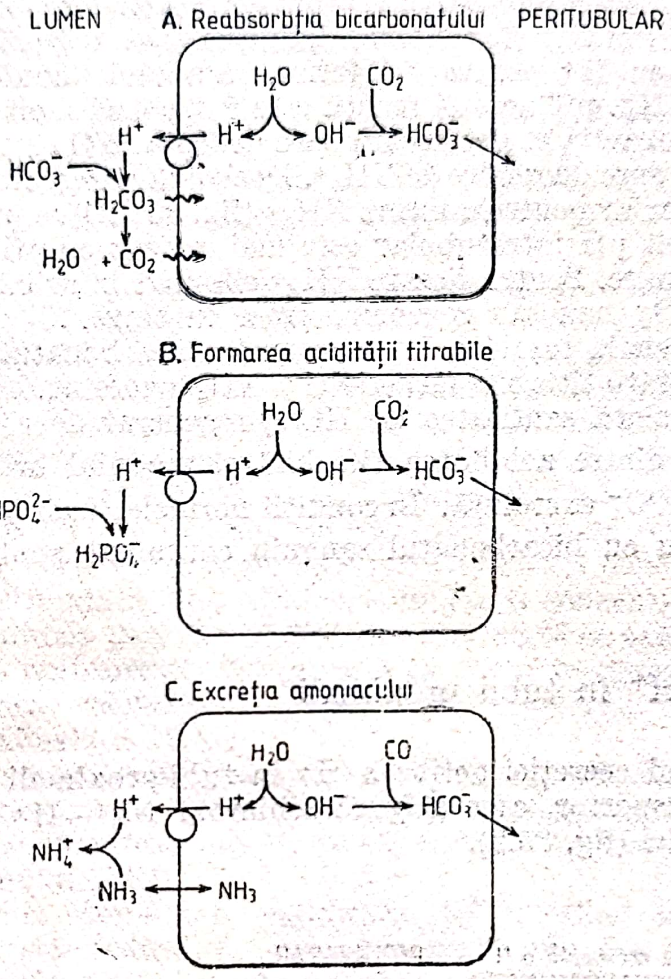

LUMEN
A. Reabsorbția bicarbonatului
PERITUBULAR
H₂O
CO₂
H⁺
H⁺
OH⁻
HCO₃⁻
HCO₃⁻
H₂CO₃
H₂O + CO₂
B. Formarea acidității titrabile
H₂O
CO₂
H⁺
H⁺
OH⁻
HCO₃⁻
HPO₄²⁻
H₂PO₄⁻
C. Excreția amoniacului
H₂O
CO
H⁺
H⁺
OH⁻
HCO₃⁻
NH₄⁺
NH₃
NH₃

Fig. 35.1. — Consecințele secreției active a H^+ de-a lungul nefronului.

În primul rînd, H^+ secretat se poate combina cu HCO_3^- intratubular pentru a forma H_2CO_3, care disociează în CO_2 și H_2O. Reacția este de asemenea catalizată de AC, care este prezentă în membrana luminală a nefronului proximal, dar nu și în nefronul distal. Rezultatul net al acestui proces este reabsorbția bicarbonatului filtrat (fig. 35.1 A).

În al doilea rînd H^+ secretat se poate combina și cu tamponii urinari, dintre care cel mai important este fosfatul. Pentru fiecare H^+ secretat care se combină cu HPO_4^{2-} pentru a forma $H_2PO_4^-$, un HCO_3^- trece în sîngele peritubular. Acest bicarbonat se numește bicarbonat nou sau regenerat și înlocuiește bicarbonatul consumat prin tamponarea acizilor nevolatili. Titrarea tamponilor urinari, cum sînt fosfații, se numește aciditatea titrabilă a urinii, denumită astfel, deoarece se măsoară prin cantitatea de bază necesară pentru a aduce pH urinar la 7,4 (pH filtratului glomerular) (fig. 35. 1 B).

Al treilea proces rezultat din secreția H^+ este excreția ionului de amoniu (NH_4^+). În celulele tubului proximal amoniacul se formează pe seama grupărilor amino ale glutaminei și asparaginei și într-o măsură mai mică prin dezaminarea oxidativă a altor aminoacizi. Amoniacul este produs ca un gaz neionizat și, conform definiției, este o bază. Amoniacul se poate combina cu H^+ pentru a forma amoniul conform ecuației: $NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+$. pK acestei reacții este 9,3, astfel încît de la pH fiziologic și mai jos, reacția se desfășoară spre dreapta. NH_3 este ușor difuzibil prin membrane, spre deosebire de NH_4^+. Deci, cînd H^+ secretat se combină cu NH_3 intratubular pentru a forma NH_4^+ (fig. 35. 1C) se produce excreția amoniului. Cu cît pH intratubular este mai scăzut cu atît rata excreției NH_4^+ este mai mare. Pentru fiecare NH_4^+ eliminat în urină prin acest mecanism, un HCO_3^- nou sau regenerat trece în sînge.

Excreția renală totală a H^+ este suma bicarbonatului filtrat și reabsorbit, a acidității titrabile formate și a NH_4^+ excretat. Excreția netă de acid, care reprezintă cantitatea de HCO_3^- regenerat de către rinichi este egală cu suma dintre aciditatea titrabilă și amoniul urinar, mai puțin cantitatea de HCO_3^- excretată. În condiții normale, excreția netă de acid este în echilibru cu bicarbonatul sanguin consumat pentru tamponarea acizilor legați.

Secreția H^+ în tubii proximali

Mecanismul secreției active a H^+ în tubi proximali este un proces mediat de transportor, care asigură schimbul Na^+—H^+ prin membrana luminală a celulei (fig. 35.2).

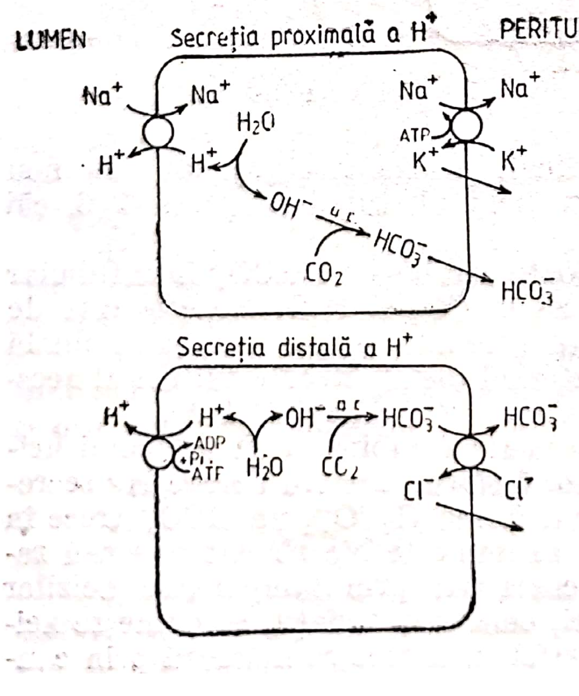


Fig. 35.2. —Mecanismele secreției active a H^+ în nefronul proximal și distal.

Gradientul influxului Na^+ prin membrana luminală este forţa care asigură secreţia H^+ prin acest mecanism. Prin urmare, H^+ nu poate fi secretat împotriva unui gradient mai mare decît cel creat de mărimea influxului Na^+.

Cel mai abundent acceptor al H^+ secretat în tubul proximal este HCO_3^- filtrat. Deci cea mai mare parte a secreţiei H^+ în tubii proximali serveşte reabsorbţiei bicarbonatului. Pe măsură ce pH fluidului tubular şi concentraţia HCO_3^- scad de-a lungul tubului proximal, retrodifuzia pasivă a HCO_3^- din interstiţiul peritubular în lumenul tubular, prin joncţiunile intercelulare *(tight junction)*, devine tot mai importantă. Astfel, gradul acidificării tubului proximal este determinat de echilibrul dintre reabsorbţia transcelulară a HCO_3^- şi retrodifuzia pasivă intercelulară a HCO_3^-.

Cel mai important determinant al ratei schimbului Na^+—H^+ din membrana luminală este pH intracelular. H^+ intracelular este atît un substrat transportabil cît şi un activator alosteric al acestui sistem de transport. Deci, factorii care scad pH intracelular stimulează rata reabsorbţiei tubulare proximale a HCO_3^-, iar cei care cresc pH inhibă acesproces. Rata schimbului membranar Na^+—H^+ este de asemenea influenţată de pH intratubular. Pentru că H^+ intratubular este un inhibitor competitiv ale legării Na^+ de sistemul de transport, rata secreţiei H^+ (şi a reabsorbţiei HCO_3^-) este scăzută cînd pH intratubular şi concentraţia HCO_3^- sînt scăzute, şi stimulată cînd pH intratubular şi concentraţia HCO_3^- sînt crescute. Retrodifuzia pasivă a HCO_3^- este modulată de aceleaşi forţe fizice care guvernează reabsorbţia Na^+ şi apei în tubul proximal.

De asemenea, scăderea P_{CO_2} inhibă, iar creşterea P_{CO_2} stimulează reabsorbţia proximală a HCO_3^-.

Creşterea concentraţiei plasmatice a HCO_3^- inhibă reabsorbţia HCO_3^-, iar scăderea concentraţiei plasmatice a HCO_3^- stimulează acest proces. Efecte similare asupra reabsorbţiei HCO_3^- au şi creşterea şi respectiv diminuarea volumului LEC.

Hipokaliemia stimulează reabsorbţia HCO_3^-. Cînd concentraţia extracelulară a K^+ este redusă, K^+ iese pasiv din celule. S-a sugerat că acest flux de ioni pozitivi promovează şi ieşirea pasivă a HCO_3^-, scăzînd pH intracelular şi deci stimulînd rata secreţiei H^+.

Inhibitorii de anhidrază carbonică (acetazolamida) cresc pH intracelular prin blocarea tamponării OH^- intracelular cu CO_2, şi scad pH intratubular prin blocarea disocierii H_2CO_3 intratubular în CO_2 şi H_2O (vezi fig. 35.1A). Ca urmare, aceste medicamente inhibă reabsorbţia HCO_3^-.

Hormonul paratiroidian (PTH) are un efect modest de creştere a excreţiei HCO_3^- de către tubul proximal, probabil prin reducerea numărului sau activităţii transportorilor membranei ai schimbului Na^+—H^+. Mineralocorticoizii nu au efecte directe pe secreţia H^+ în nefronul proximal. De asemenea, nu există argumente suficiente care să susţină rolul Cl^- în reabsorbţia proximală a HCO_3^-.

Secreţia H^+ în nefronul distal

În condiţii normale lichidul tubular care părăseşte tubul proximal are un pH de aproximativ 6,8 şi o concentraţie a HCO_3^- de 5 mmol, suma acidităţii titrabile şi a NH_4^+ este de asemenea de 5 mmol. Prin urmare, în tubul proximal nu există excreție netă de acizi sau de baze. În esență, procesul de acidificare în tubul proximal poate fi caracterizat ca un sistem de capacitate mare și gradient scăzut, a cărui funcție principală este trecerea în sînge a unui număr de ioni de bicarbonat egal cu cel filtrat (aproximativ 4500 mmol/zi). În contrast, procesul de acidificare în tubul distal și colector — alte locuri unde secreția H^+ este importantă — poate fi caracterizat ca un sistem de capacitate mică și gradient crescut, a cărui funcție principală este trecerea în sînge a unui număr de ioni de bicarbonat nou, necesar pentru a înlocui pe cei consumați pentru tamponarea acizilor nevolatili din dietă sau de origine metabolică (70—100 mmol/zi).

Acidificarea în nefronul distal se face prin intermediul unei pompe de protoni, dependentă de ATP (H^+—ATP ază), situată în membrana luminală a celulelor tubulare (fig. 35.2). Această pompă este capabilă să genereze un gradient transmembranar de 3 unități de pH. Deci pH urinar minim care poate fi realizat de-a lungul nefronului distal este de aproximativ 4,4. Pentru fiecare H^+ secretat se formează intracelular un HCO_3^-, prin combinarea OH^- cu CO_2, reacție catalizată de anhidraza carbonică intracelulară.

Apoi bicarbonatul iese din celulă prin membrana bazolaterală, prin schimb cu Cl^-, care apoi iese pasiv prin aceeași membrană. Retrodifuzia pasivă a HCO_3^- în lumenul tubular este neglijabilă de-a lungul nefronului distal. Totuși unele celule din nefronul distal au proprietatea de a secreta activ HCO_3^-, proces semnificativ numai cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- este crescută.

Secreția netă de acid este crescută în stările în care pH intracelular este scăzut, ca și atunci cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- este redusă, PCO_2 este crescut, sau în hipokaliemie; fenomenele inverse inhibă secreția netă de acid. În stări de hiperaldosteronism, ca în hipovolemie, rata secreției distale a H^+ este crescută. Acidificarea distală este redusă de inhibitorii de anhidrază carbonică, de blocanții canalelor de Na^+ (triamteren, amilorid), de deficitul de aldosteron sau de spironolactonă.

Date recente sugerează prezența unui mecanism de schimb HCO_3^-—Cl^- în nefronul distal. Ca urmare, secreția distală a HCO_3^- este inhibată și excreția netă de acid este crescută în situațiile în care concentrația Cl^- luminal este scăzută (exemplu după administrarea de sulfat de sodiu și în deplețiile de clor).

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Definirea formelor clinice ale tulburărilor acido-bazice

Prin acidemie se înțelege pH al sîngelui arterial mai mic de 7,36; pH mai mare de 7,44 definește alcaliemia. Acidoza și alcaloza sînt tulburări ale homeostaziei acido-bazice care necompensate sau netratate pot produce acidemie sau alcaliemie. Prin urmare acidoza poate exista fără acidemie, după cum alcaloza poate exista fără alcaliemie.

Există 2 categorii primare de acidoze și alcaloze, denumite respiratorii sau metabolice. În prima categorie intră tulburările caracterizate prin modificări primare (creșteri sau scăderi) ale PCO_2 arterial. Valorile înregistrate ale PCO_2 nu trebuie să fie în afara limitelor normale pentru a indica o tulburare homeostatică primară. Pentru acest lucru valoarea PCO_2 trebuie să fie prea mare sau prea mică, deci neconcordantă în contextul clinic. De exemplu, PCO_2 de 40 mmHg în prezența unei acidoze metabolice severe ar fi prea crescut și deci indică prezența concomitentă a unei acidoze respiratorii primare.

În cea de-a doua categorie intră modificările primare ale concentrației bicarbonatului arterial. Observația făcută anterior este valabilă și în această categorie. Spre exemplu, la un bolnav care inițial are bicarbonatul crescut, apariția acidozei metabolice va aduce concentrația bicarbonatului în limite normale.

Tulburările acido-bazice primare inițiază o serie de răspunsuri care tind să se opună creșterii sau scăderii pH. Aceste răspunsuri au fost denumite compensări și pot varia cantitativ sau ca durată. O compensare este denumită adecvată dacă ea este similară cu răspunsul ce apare la 95% din indivizii normali la care se induce aceeași tulburare acido-bazică.

Compensarea trebuie privită ca un fenomen secundar, ca răspuns la o tulburare acido-bazică primară. Astfel, hiperventilația care apare ca răspuns la acidoza metabolică nu trebuie denumită alcaloză respiratorie compensatorie; ar fi mai corectă utilizarea termenului de acidoză metabolică compensată pentru a arăta că răspunsul ventilator este secundar și adecvat gradului acidemiei. Cînd o tulburare metabolică sau respiratorie este compensată nu înseamnă că pH a revenit la normal; înseamnă doar că mărimea și rapiditatea răspunsului compensator au fost adecvate.

Se descriu șase tulburări acido-bazice primare simple, pe baza modificării primare și a mărimii și duratei răspunsului compensator:

1. Acidoza respiratorie acută: compensată de sistemele tampon;
2. Acidoza respiratorie cronică: compensată prin excreția renală a ionului de hidrogen;
3. Alcaloza respiratorie acută: compensată de sistemele tampon;
4. Alcaloza respiratorie cronică: compensată inițial prin excreția renală a bicarbonatului, și în cele din urmă prin retenția renală a ionului de hidrogen;
5. Acidoza metabolică: compensată de sistemele tampon, răspunsul ventilator și mai tîrziu răspunsul renal;
6. Alcaloza metabolică: compensată de sistemele tampon, răspunsul ventilator și mai tîrziu răspunsul renal.

Se observă că numai tulburările respiratorii pot fi acute sau cronice. Această distincție se face pentru că limitele așteptate ale compensării în tulburările respiratorii depind de timpul cît PCO_2 este anormal. Răspunsul acut al sistemelor tampon este modest. Răspunsul cronic al excreției renale a H^+ corectează pH într-o măsură mult mai mare. Tulburările metabolice nu au fost împărțite în acute și cronice, pentru că răspunsurile sistemelor tampon și cel respirator sînt rapide. Modificările tardive ale excreției renale a H^+ sau HCO_3^- sînt importante pentru corectarea tulburării acido-bazice metabolice, dar ele nu modifică panta prevăzută a răspunsului P_{CO_2}.

Două sau mai multe tulburări acido-bazice primare pot exista simultan la același bolnav; în acest caz tulburarea acido-bazică este mixtă. Tulburările mixte pot fi aditive, cum este asocierea acidozei respiratorii cu cea metabolică. În aceste situații, pH este obligatoriu anormal, pentru că fiecare tulburare primară va interfera răspunsul compensator normal al celeilalte. Într-o tulburare mixtă modificările primare pot fi în direcţii opuse; de exemplu, acidoză metabolică şi alcaloză respiratorie. În aceste situaţii pH rezultat poate fi crescut, scăzut sau normal. În consecinţă, diagnosticul unei tulburări acido-bazice nu se pune numai pe devierea de la normal a pH.

Importanţa diagnosticării unei tulburări acido-bazice mixte stă în: relevarea unei afecţiuni nesuspicionate anterior; corectarea numai a uneia din cele 2 tulburări acido-bazice primare o va lăsa pe cealaltă să se manifeste nestînjenit şi să producă o alterare şi mai severă a pH.

Prezenţa unei tulburări acido-bazice mixte este sugerată în primul rînd de contextul clinic. De exemplu, dacă un bolnav cu insuficienţă renală cronică severă (acidoză metabolică) are şi stenoză pilorică (alcaloză metabolică) este probabil că tulburarea acido-bazică va fi mixtă.

Diagnosticul biochimic al tulburărilor acido-bazice se poate face simplu prin măsurarea componentelor ecuaţiei Henderson-Hasselbach: pH, PCO_2, şi HCO_3^-. Se poate astfel aprecia tipul dezechilibrului acido-bazic, dacă este compensat sau nu, şi dacă este un dezechilibru simplu sau mixt.

S-au mai introdus o serie de măsurători în ideea de a aprecia componenta metabolică a dezechilibrului acido-bazic: bicarbonat total, bicarbonat standard, excesul sau deficitul de baze — toate bazate pe titrarea *in vitro* a sîngelui total. S-a observat totuşi că titrarea CO_2 în sîngele total nu reproduce fidel răspunsul care apare în celelalte ţesuturi. Această discrepanţă se explică prin faptul că eritrocitele tamponează mai bine CO_2 decît celelalte celule ale organismului.

Tulburările acido-bazice

Acidoza respiratorie

Acidoza respiratorie poate fi acută, compensată de tamponii celulari, şi cronică, compensată prin excreţia renală a ionilor de hidrogen. Acidoza respiratorie este consecinţa retenţiei CO_2. Cele mai frecvente cauze de retenţie a CO_2 sînt: bolile pulmonare, deprimarea sistemului nervos central, edemul pulmonar acut, boli neuromusculare şi ale cutiei toracice. Retenţia CO_2 determină creşterea concentraţiei acidului carbonic şi scade pH sîngelui arterial.

Acidoza respiratorie acută

În hipercapnia acută 95% din răspunsul compensator este asigurat de tamponii celulari; sistemul tampon CO_2/bicarbonat are numai un rol minor în acest caz. Retenţia CO_2 determină creşterea concentraţiei acidului carbonic şi deci a ionului de hidrogen, conform reacţiei: $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$.

Ionul de hidrogen produs va intra în celule în schimbul sodiului şi potasiului şi va fi deci tamponat de proteinele intracelulare. Bicarbonatul care rămîne în LEC va creşte bicarbonatul sanguin, asigurînd o mică parte a răspunsului compensator.

În plus, CO_2 va difuza rapid în eritrocite, unde concentrațiile crescute ale anhidrazei carbonice îl transformă în acid carbonic. Acesta disociază în H^+, tamponat de hemoglobină și de HCO_3^-, care părăsește eritrocitul prin schimb cu ionul de clor. Creșterea PCO_2 de la 40 mmHg la 80 mmHg va determina creșterea compensatorie a bicarbonatului mai mică de 5 mmol/l. Între aceste valori ale PCO_2 concentrația bicarbonatului crește curbilinear, pentru ca la valori mai mari ale PCO_2, creșterile bicarbonatului să fie relativ mai mici, pînă se atinge un platou (în aproximativ 10 minute). În schimb, concentrația H^+ crește linear în funcție de PCO_2. Linearitatea acestui răspuns arată că în acidoza respiratorie acută, compensarea realizată prin creșterea concentrației bicarbonatului nu va reuși niciodată să normalizeze valorile $[H^+]$. Prin urmare, răspunsul compensator fiind mic, protecția față de acidemie este minoră. De asemenea este mic și riscul alcalozei posthipercapnice (vezi secțiunea următoare). Ca urmare, tratamentul hipercapniei acute va viza corectarea rapidă a funcției ventilatorii și oxigenarea adecvată. Hipoxemia care însoțește hipercapnia acută poate produce acidoză lactică.

Acidoza respiratorie cronică

Dacă hipercapnia este prelungită tamponii celulari se epuizează, iar compensarea va depinde de capacitatea rinichiului de a secreta ioni de hidrogen și de a reține cantități crescute de bicarbonat.

În primele 24 ore de hipercapnie se produce o mică creștere a concentrației bicarbonatului seric, care nu depășește 50% din creșterea totală observată în faza de platou, și care apare înainte de creșterea secreției renale a ionilor de hidrogen. Prin urmare, această creștere inițială a bicarbonatului este răspunsul tamponilor. Concentrația serică a bicarbonatului crește progresiv în următoarele 3–6 zile pentru a ajunge la o nouă stare de echilibru. Această creștere secundară a bicarbonatului este rezultatul creșterii excreției H^+ în urină sub formă de clorură de amoniu și aciditate titrabilă. Excreția totală a ionilor de hidrogen este suficientă pentru a asigura creșterile inițială și secundară ale bicarbonatului indicînd că tamponii consumați în prima zi de hipercapnie au fost refăcuți. Creșterea excreției renale a H^+ este facilitată de valorile crescute ale PCO_2 arterial, care determină și creșterea transportului maximal (Tm) al bicarbonatului.

Acest Tm crescut permite menținerea unei concentrații crescute a bicarbonatului seric atît timp cît persistă retenția CO_2.

În acidoza respiratorie cronică, reacția compensatorie produce creșterea mult mai mare a bicarbonatului seric decît cea din acidoza respiratorie acută. Dacă funcția ventilatorie este normalizată rapid, PCO_2 scade mai repede decît capacitatea renală de a corecta excesul de bicarbonat. Astfel, ceea ce inițial era o compensare metabolică a acidozei respiratorii cronice devine alcaloză metabolică; adică bicarbonatul este crescut disproporționat față de PCO_2. Scăderea PCO_2 va permite excreția gradată a bicarbonatului în urină. Totuși, dacă există condiții care mențin un Tm crescut (contracția LEC, hipokaliemie, hipocloremie), rinichiul nu va putea excreta bicarbonatul și alcaloza metabolică va persista. Această alcaloză posthipercapnică are efecte nocive asupra funcției ventilatorii.

Alcaloza respiratorie

Alcaloza respiratorie acută

Alcaloza respiratorie acută este rezultatul hiperventilației. Hiperventilația poate apărea în următoarele situații : anxietate, hipoxemie, stări de hipercatabolism, boli pulmonare, administrarea de medicamente (salicilați), leziuni ale SNC sau prin ventilație mecanică excesivă.

Compensarea este realizată aproape exclusiv de tamponii celulari, printr-un mecanism invers decît cel descris pentru acidoza respiratorie acută : H^+ este eliberat de tamponii celulari, iar ionul de clor iese din eritrocite prin schimb cu bicarbonatul. Rezultatul este scăderea concentrației bicarbonatului plasmatic : aproximativ 3 mmol/l pentru scăderea PCO_2 de aproximativ 25 mmHg. Răspunsul bicarbonatului la hipocapnie este curbilinear și se ajunge la o nouă stare de echilibru în 10 minute. Relația dintre scăderea PCO_2 și $[H^+]$ este lineară și are aceeași pantă pentru valori ale PCO_2 de la 40 la 15 mmHg ca și de la 40 la 80 mmHg.

Alcaloza respiratorie cronică

Răspunsul la hipocapnia cronică este bifazic. Scăderea inițială rapidă a bicarbonatului este asociată cu stabilizarea pH, de obicei la valori normale. Concentrația finală scăzută a bicarbonatului seric nu este rezultatul excreției renale a bicarbonatului, ci al reducerii excreției nete a H^+ sau NH_4^+ și a acidității titrabile.

Retenția H^+ scade bicarbonatul seric. Retenția H^+ este suficientă pentru a explica în întregime scăderea HCO_3^- în ser, ceea ce demonstrează în același timp refacerea capacității de tamponare. Reducerea P_{CO_2} produce și scăderea Tm al bicarbonatului, ceea ce permite menținerea unor concentrații serice scăzute ale HCO_3^-. După îndepărtarea cauzei hipocapniei cronice se observă creșterea excreției nete de acizi, sub forma NH_4^+ și a acidității titrabile.

Alcaloza respiratorie cronică apare de obicei ca o compensare fiziologică la altitudini mari sau în sarcină. În celelalte situații, există de obicei o cauză patologică a hipocapniei : anemie severă, boli pulmonare, boli ale sistemului nervos central.

Acidoza metabolică

Răspunsul declanșat de acidoza metabolică acută depinde de natura acidului în exces, capacitatea de tamponare disponibilă, răspunsul respirator și răspunsul renal. În acidoza metabolică răspunsul respirator rapid susține funcțiile vitale pînă cînd toți tamponii disponibili sînt epuizați. Acest răspuns respirator este declanșat de scăderea pH sîngelui arterial și al LCS. Scăderea pH produce un răspuns ventilator previzibil, corespunzător ecuației : $PCO_2 = 1{,}5(HCO_3^-) + 8{,}4 \pm 1{,}1$.

Această ecuație, care descrie compensarea normală, sugerează că dacă un bolnav are PCO_2 mai mare decît cel prevăzut atunci are acidoză respiratorie primară, în timp ce PCO_2 mai mic decît cel prevăzut indică alcaloză respiratorie primară.

De obicei, între momentul producerii acidemiei acute și apariția răspunsului respirator există un scurt interval de timp. Ca urmare, ecuația de mai sus poate indica existența acidozei respiratorii primare numai dacă s-a scurs suficient timp pentru producerea unui răspuns respirator complet (cîteva ore). Alternativ, hiperventilația poate persista chiar 24 ore după corecția pH arterial. Această întîrziere este consecința faptului că pH lichidului cefalorahidian crește mai lent decît cel arterial.

Ca răspuns la acidoza metabolică, rinichii reabsorb complet bicarbonatul filtrat, în aproximativ 2 ore, iar urina va fi acidificată la maximum (pH $< 5{,}3$). Dacă încărcarea acidă persistă, pH urinar va rămîne scăzut iar aciditatea titrabilă va crește moderat. Modificarea cea mai importantă care se va produce în următoarele 3—5 zile va fi creșterea excreției amoniului la valori de 300—500 mmol/zi.

Clasificarea acidozei metabolice

Acidoza metabolică poate fi conceptualizată astfel :

1. Dacă rata producerii de acid depășește capacitatea normală de excreție a ionilor de hidrogen se va produce acidemie. De exemplu, dacă metabolizarea acidului lactic este întreruptă de către hipoxemie, acidul lactic se va acumula mai repede decît va putea rinichiul să elimine ionii de hidrogen reținuți. H^+ va fi tramponat de către bicarbonat iar răspunsul respirator va scădea PCO_2 prin hiperventilație. Dacă însă producția de acid este îndeajuns de rapidă va apare acidemie severă.

2. Dacă rata producției de acid este normală dar capacitatea renală de excreție a H^+ este scăzută, va apărea retenție netă de acid Acumularea H^+ va titra bicarbonatul și va stimula răspunsul ventilator. Totuși, atîta timp cît excreția renală de acid este mai mică decît producția zilnică de acizi legați, se va produce acidemie.

3. Dacă bicarbonatul sau un anion incomplet metabolizat al unui acid organic se elimină în cantități excesive prin urină sau fecale, rezultatul va fi retenția netă de H^+. Dacă rata pierderii bazelor depășește capacitatea mecanismelor ce tind să corecteze retenția H^+, se va produce acidemie (tabelul 35. II). Deși aceasta este o clasificare fiziopatologică, în clinică este mai utilă clasificarea acidozelor metabolice în funcție de **deficitul anionic.**

Deficitul anionic

Sodiul este principalul cation din lichidul extracelular. Suma dintre concentrațiile plasmatice ale clorului plus bicarbonatului este mai mică decît concentrația serică a sodiului Diferența dintre concentrația serică a sodiului și această sumă se numește deficit anionic și reflectă anionii nemăsurați din ser. Formula de calcul a deficitului anionic este deci următoarea: Deficit anionic $= Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$.

Deficitul anionic include: fosfații și sulfații proveniți din metabolismul tisular, lactatul și cetoacizii rezultați din combustia incompletă a carbohidraților și acizilor grași, și moleculele proteice încărcate negativ, în special albumina. Valoarea normală a deficitului anionic este de 3—4 mmol/l (10—12 mE[illegible]

Pe măsură ce se instalează acidoza metabolică și bicarbonatul se consumă în procesul de tamponare a ionilor de hidrogen, există două posibilități :

1. Dacă acidul în exces este echivalent cu acidul clorhidric, concentrația serică a clorului va crește cu o cantitate echivalentă cu scăderea bicar-

bonatului. Pentru că suma concentrațiilor clorului și bicarbonatului rămîne constantă, deficitul anionic nu se modifică. Pentru că există hipercloremie, această formă de acidoză cu deficit anionic normal a mai fost denumită „acidoză hipercloremică''. Pierderile gastrointestinale sau renale de bicarbonat conduc la același rezultat, pentru că rinichii rețin clorura de sodiu în efortul lor de a prezerva volumul LEC.

Tabelul 35.II

Cauze de acidoză metabolică

I. Scăderea excreției H^+

— Uremie
— Acidoză tubulară renală distală
— Insuficiență suprarenală (hipoaldosteronism)

II. Creșterea producției H^+

a. Ingestia de acizi potențiali
 — Clorură de amoniu
 — Arginină hidroclorid
 — Metionină
 — Hiperalimentare
 — Salicilați
 — Etilen glicol
 — Metanol
 — Paraldehidă
b. Anomalii metabolice
 — Acidoză lactică: hipoxemie tisulară
  toxine
 — Acidocetoză: diabetică
  alcoolică
  post prelungit

III. Pierderi de bicarbonat

a) Gastrointestinale
— Diaree
— Fistulă biliară sau pancreatică
— Ureterosigmoidostomie
— Colestiramină
b) Renale
— Acidoză renală tubulară proximală
— Insuficiență renală
— Hiperparatiroidism primar
— Inhibitori de anhidrază carbonică

2. Dacă, pe de altă parte, bicarbonatul este consumat în tamponarea unui acid organic, al cărui anion rămîne în ser, concentrația bicarbonatului va scădea iar anionii nemăsurați ai acidului organic se vor acumula. În această situație se vorbește de acidoză metabolică cu deficit anionic crescut.

Clasificarea acidozelor metabolice în funcție de deficitul anionic este prezentată în tabelul 35.III.

Tabelul 35.III

Clasificarea acidozelor metabolice în funcţie de deficitul anionic

A. Acidoze metabolice cu deficit anionic normal

1. Pierderi de bicarbonat
    - Acidoză renală tubulară proximală
    - Acidoză diluţională
    - Inhibitori de anhidrază carbonică
    - Hiperparatiroidism primar
    - Diaree
    - Fistule biliare sau pancreatice
    - Ureterosigmodistomie
2. Insuficienţa regenerării bicarbonatului
    - Acidoză renală tubulară distală
    - Hipoaldosteronism hiporeninemic (acidoza tubulară renală hiperkaliemică)
    - Diuretice: triamteren, spironolactonă
3. Săruri acidifiante
    - Clorură de amoniu
    - Arginină/lizină — HCl
    - Metionină
    - Hiperalimentare

B. Acidoze metabolice cu deficit anionic crescut

1. Reducerea excreţiei acizilor organici
    - Insuficienţa renală
2. Acumulare de acizi organici
    - Acidoza lactică
    - Acidocetoza: diabetică
        - alcoolică
        - post prelungit
    - Ingestia de: salicilaţi
        - paraldehidă
        - metanol
        - etilen glicol

În prezenţa unui deficit anionic normal se presupune că:

— rata filtrării glomerulare este suficientă pentru excreţia sulfaţilor şi fosfaţilor;

— nu există hiperproducţie endogenă de acizi organici;

— nu au fost ingerate substanţe care să producă acumularea de acizi organici.

Acidoze metabolice cu deficit anionic normal

Pierderile de bicarbonat, insuficienţa regenerării bicarbonatului şi diferite săruri acidifiante sînt cauzele acestei grupe de boli.

Acidoza renală tubulară proximală. Tubul proximal este sediul reabsorbţiei a 85—90% din bicarbonatul filtrat. Dacă reabsorbţia bicarbonatului în tubul proximal este defectuoasă, se produce următoarea secvenţă de evenimente: în primul rînd bicarbonatul de sodiu se pierde în urină, reducînd concentraţia serică a bicarbonatului şi producînd acidemie. Pierderea bicarbonatului de sodiu va mai produce şi contracţia volumului LEC şi va stimula deci secreţia de aldosteron. Cantităţile mari de sodiu şi bicarbonat care ajung în nefronul distal şi hipersecreţia de aldosteron vor determina pierdere masivă de potasiu în urină și hipokaliemie. La debutul acidozei, cantitățile mari de bicarbonat de sodiu care ies din tubul proximal pot depăși capacitatea tubului distal de a absorbi bicarbonatul. În această situație, bicarbonatul de sodiu se va găsi în concentrații mari în urină. Pe măsură ce se instalează acidemia sistemică, concentrația serică și cea din filtratul glomerular a bicarbonatului va scădea la un nivel care va permite din nou reabsorbția de 85–90% în tubul proximal. În această situație, aportul de bicarbonat către nefronul distal va fi diminuat, și, dacă mecanismele distale sînt intacte urina va deveni acidificată la maximum ($pH < 5{,}3$).

Defectul de reabsorbție în tubul proximal poate fi extins și la alte substanțe, cum ar fi glucoza, aminoacizii și fosfații (sindrom Fanconi). Dacă prin urină se pierd cantități mari de calciu și fosfor se va stimula secreția de hormon paratiroidian (PTH). Hipersecreția PTH și hipofosfatemia reduc Tm al bicarbonatului și pot agrava defectul tubular proximal. Singurul aspect pozitiv al acestui fapt este că lipsa reabsorbției proximale a citratului și citraturia consecutivă împiedică apariția litiazei sau nefrocalcinozei la bolnavii cu acidoză renală proximală.

Este util de menționat că administrarea de bicarbonat de sodiu la acești bolnavi va determina creșterea bicarbonaturiei și potențarea hipokaliemiei. S-a încercat creșterea Tm al bicarbonatului, prin producerea contracției volumului LEC, cu diuretice.

Acidoza diluțională. Expansiunea volumului LEC determină scăderea reabsorbției bicarbonatului de sodiu în tubul proximal și reduceri minore ale concentrației serice a bicarbonatului.

Inhibitori de anhidrază carbonică. Inhibitorii anhidrazei carbonice de tipul acetazolamidei inhibă reabsorbția proximală a bicarbonatului de sodiu. Bicarbonaturia determină creșterea concentrației serice a clorului, ca urmare a retenției clorurii de sodiu din dietă, și contracția volumului LEC. Rezultatul este scăderea concentrației serice a bicarbonatului și creșterea celei a clorului. În această situație urina, conținînd mari cantități de bicarbonat, nu este acidificată la maximum ($pH > 5{,}3$), în ciuda prezenței acidozei.

Hiperparatiroidismul primar. La bolnavii cu hiperparatiroidism primar apare frecvent acidoză hipercloremică ușoară, consecința scăderii reabsorbției proximale a bicarbonatului. Scăderea transportului maximal (Tm) al bicarbonatului este determinată de PTH, anomalie care se corectează după paratiroidectomie. Ocazional, acidoza se accentuează după excizia adenomului paratiroidian, în următoarele situații: deteriorarea funcției renale după intervenția chirurgicală, depleție de fosfați, eliberarea de H^+ din oasele pe cale de recalcificare, restabilirea funcției țesutului paratiroidian restant.

Pierderi gastrointestinale de bicarbonat. În stările diareice se produce acidoză hipercloremică în ciuda faptului că pH și concentrația bicarbonatului în fecale sînt mai mici decît valorile corespunzătoare din sînge. Explicația apariției acidozei constă în faptul că anionii organici, cum este citratul, se elimină prin fecale în loc să se metabolizeze în CO_2 și apă, consumînd H^+ în acest proces. Pentru a produce un efect acidificant anionul organic trebuie să se elimine cu sodiu (din bicarbonatul de sodiu) sau cu potasiu. Prin urmare rezultatul va fi consumarea de bicarbonat de sodiu și retenția de ioni de hidrogen.

Reimplantarea ureterelor. Cînd ureterele sînt reimplantate în intestinul gros, urina produsă de rinichi vine în contact cu mucoasa intestinală înainte de a fi excretată. Dacă contactul dintre urină și mucoasa intestinală este suficient de lung, atunci clorul va fi reabsorbit și bicarbonatul excretat. Prin urmare rezultatul va fi producerea acidozei metabolice hipercloremice.

Acidoza renală tubulară distală. Este caracterizată printr-un deficit al secreției H^+ de către tubii distali, astfel încît urina nu poate fi acidificată maximal, indiferent de gradul acidemiei. Scăderea acidificării fluidului tubular distal se poate produce prin mai multe mecanisme:

— scăderea secreției electrogenice a H^+;

— creșterea retrodifuziei H^+, H_2CO_3 sau CO_2 din lumen în celula tubulară;

— scăderea reabsorbției electrogenice a sodiului;

— scăderea producției intracelulare de bicarbonat (via anhidraza carbonică);

— scăderea ieșirii bicarbonatului prin membrana bazolaterală a celulei tubulare.

Secvența fenomenelor determinate de reducerea secreției distale a H^+ este prezentată în figura 35.3.

Diagnosticul acestui tip de acidoză constă în demonstrarea faptului că pH urinar nu scade sub 5,3 ca răspuns la încărcarea cu acizi.

În ce privește tratamentul, merită subliniat faptul că este necesară corecția hipokaliemiei înainte de administrarea de bicarbonat.

Acidoza renală tubulară hiperkaliemică. Acidoza metabolică hipercloremică-hiperkaliemică este cea mai obișnuită formă de acidoză renală la adulți. Ea este consecința secreției inadecvate de aldosteron sau a deficienței secreției distale a H^+ și K^+ (independentă de aldosteron).

Deficitul de aldosteron poate fi primar (hipoaldosteronism idiopatic, deficite enzimatice congenitale, boală Addison) sau secundar hiporeninemiei. În cea de-a doua situație s-a postulat existența unui deficit primar al producerii de renină care determină secreție inadecvată de aldosteron și deci retenție de H^+ și K^+. Mulți dintre acești bolnavi au un

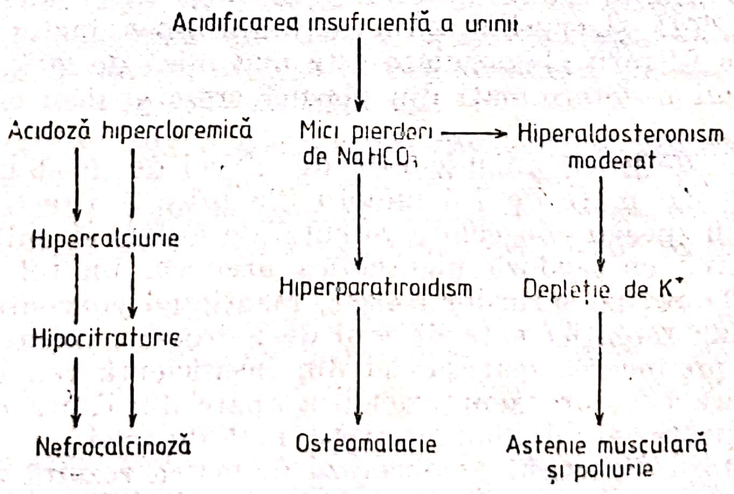

Acidificarea insuficientă a urinii
Acidoză hipercloremică
Mici pierderi de NaHCO₃
Hiperaldosteronism moderat
Hipercalciurie
Hiperparatiroidism
Depleție de K⁺
Hipocitraturie
Nefrocalcinoză
Osteomalacie
Astenie musculară și poliurie

Fig. 35.3. — Complicațiile acidozei tubulare distale.

grad moderat de insuficiență renală și diabet zaharat. Același tablou poate fi însă realizat și de alte secvențe de fenomene:
— reducerea primară a secreției de aldosteron determină hiperkaliemie, care supresează producerea de renină;
— hiporeninemia și hipoaldosteronismul pot fi secundare creșterii reabsorbției distale a clorului. Reabsorbția clorului împreună cu sodiul produce creșterea volumului LEC și supresia secreției de renină și aldosteron. Mai mult, reducerea negativității luminale determinată de reabsorbția clorului va diminua secreția K^+ și H^+.

O altă situație posibilă este aceea în care aldosteronul este prezent în concentrații normale sau crescute, dar nefronul distal poate fi deficitar din punct de vedere funcțional, anatomic sau farmacologic (spironolactonă).

În sfîrșit, căile secreției distale ale H^+ și K^+ pot fi primar disfuncționale sau pot fi inhibate de medicamente (triamteren, amilorid).

Una din cele mai frecvente cauze de acidoză metabolică hipercloremică-hiperkaliemică este uropatia obstructivă.

Acidoze metabolice cu deficit anionic crescut

Acidoza metabolică din insuficiența renală. Insuficiența renală, acută sau cronică, produce acidoză metabolică cu deficit anionic crescut prin retenția de sulfați și fosfați. În insuficiența renală cronică, acidoza metabolică apare într-o manieră previzibilă pe măsură ce funcția renală se deteriorează: reducerea masei renale este însoțită de reducerea producției de amoniu.

În timp ce la indivizii normali amoniul este responsabil de 2/3 din excreția netă de acizi zilnică, la bolnavii cu reducerea cu peste 50% a ratei filtrării glomerulare contribuția amoniului la excreția H^+ este mai mică de jumătate. Reducerea excreției de amoniu este în funcție de scăderea producției de amoniu și nu de scăderea acidificării urinii. La majoritatea bolnavilor uremici concentrațiile plasmatice ale bicarbonatului sînt cuprinse între 16 și 20 mmol/l. În uremie, pierderile urinare crescute de bicarbonați la concentrații serice normale ale bicarbonatului se explică prin reducerea Tm al bicarbonatului legat de: hipervolemie, creșterea concentrației PTH și, posibil, prin acțiunea unor factori natriuretici.

Cînd rata filtrării glomerulare este mai mică de 20% din valoarea normală, anionii nedeterminați din plasmă cresc și deci crește deficitul anionic.

În uremie deficitul anionic este de obicei de 5–6 mmol/l(15–20 mEq/l), rareori mai mare de 7,5 mmol/l (25 mEq/l). Creșterea deficitului anionic este în special consecința retenței de fosfați și sulfați.

La bolnavii cu acidoză metabolică uremică, un rol important în tamponarea H^+ revine sărurilor osoase, menținînd concentrația bicarbonatului în ciuda retenției nete de ioni de hidrogeni. Această tamponare contribuie la producerea osteopeniei din insuficiența renală cronică.

În necroza tubulară acută, acidoza apare din cauza disfuncției tubulare generalizate care diminuă excreția netă de acizi.

Acidocetoza diabetică. Acidocetoza diabetică rezultă prin creșterea producției de acizi organici. Sindromul clinic este caracterizat prin hiperglicemie, acidoză, deshidratare hipertonă și deficit de potasiu și fosfați.

În absenţa insulinei glucoza se acumulează în LEC, mobilizînd apa din celule. Creşterea concentraţiei glucozei în filtratul glomerular produce diureză osmotică, care determină pierderea în urină a sărurilor hipotone şi a potasiului. Ca urmare, se produce contracţia volumului LEC şi creşterea osmolalităţii lichidelor extracelulare. Aceasta din urmă stimulează setea. Scăderea pătrunderii glucozei în celule va determina hiperglicemie, o concentraţie serică a sodiului variabilă în funcţie de ingestia de lichide şi hipokaliemie.

Deficitul de insulină va mai determina şi mobilizarea unor cantităţi crescute de acizi graşi liberi din ţesutul adipos. În ficat, acizii graşi liberi sînt convertiţi în cetoacizi, acidul beta-hidroxibutiric şi acidul acetoacetic. La pH lichidelor organismului, cetoacizii sînt complet ionizaţi. În acidocetoza diabetică, cetoacizii se pot produce cu o rată de maximum 7 mmol/min. La această rată de producere de acizi, tamponii organismului şi capacitatea renală de excreţie a H^+ pot fi depăşite, producîndu-se acidemie severă. Acidemia va determina creşterea concentraţiei serice a potasiului, chiar dacă per total organismul e deficitar în potasiu.

Aspectul clinic al bolnavului cu acidocetoză diabetică este în general al unui individ deshidratat şi care hiperventilează, compensator faţă de acidoza metabolică. Hiperglicemia este prezentă, dar ocazinal poate fi minimă la bolnavii care nu s-au alimentat o perioadă mai lungă de timp. În mod caracteristic, testele pentru prezenţa cetonelor în sînge şi urină sînt intens pozitive. Este util de reamintit că reactivul folosit în aceste teste — nitroprusiatul — reacţionează cu acetoacetatul şi nu cu beta-hidroxibutiratul. În timp ce în acidocetoza diabetică raportul beta-hidroxibutinat/acetoacetat este de aproximativ 3/1, în situaţiile în care potenţialul redox este alterat (exemplu acidoza lactică) raportul se schimbă în favoarea beta-hidroxibutiratului. În această situaţie, cantităţile mari de cetone vor da numai o reacţie slab pozitivă.

Acidoza lactică. Acidul lactic este produs din acidul piruvic, în ultima etapă a glicolizei anaerobe: Lactat + NAD $\rightleftarrows$ Piruvat + NADH.

Conversia piruvatului în lactat reprezintă un mijloc de regenerare a NAD, în condiţii de hipoxie. Odată format, lactatul poate fi mobilizat numai prin reoxidare în piruvat, în ficat.

Acidoza lactică se va produce în condiţii de hipoxie tisulară, boli hepatice, scăderea perfuziei hepatice şi scăderea disponibilului de NAD. Există o situaţie denumită acidoză lactică spontană, în care nu s-a identificat nici-una din situaţiile de mai sus.

Acidoza lactică este o complicaţie frecventă a ingestiei de toxine. Astfel, intoxicaţiile cu metanol, etanol, etilen, glicol, salicilaţi ca şi ingestia de fenformină vor produce acidoză lactică. În aceste situaţii producţia de acid lactic poate atinge 10 mmol/min., necesitînd tratament de urgenţă.

Deşi tratamentul acut implică administrarea de bicarbonat în doze mari, obiectivul major rămîne întreruperea producerii de acid lactic. Cantitatea de bicarbonat de sodiu necesară pentru a menţine pH arterial peste 7,2 este de aproximativ 1000 mmol. Administrarea unei cantităţi atît de mari de sodiu poate produce expansiunea volumului LEC, cu congestie pulmonară, hipoxemie şi agravarea acidozei lactice. Prin urmare, pe lîngă administrarea de bicarbonat de sodiu, trebuie asigurate: aportul de oxigen, corectarea anemiei, tratamentul șocului (cardiogen, hipovolemic, septic), îndepărtarea substanțelor care au produs acidoza lactică. De asemenea, trebuie căutate și tratate alte surse de acid (acidocetoza diabetică).

Dacă cauza acidozei lactice poate fi descoperită și tratată, se va întrerupe producția de acid lactic. Odată cu încetarea producției de acid lactic apare riscul alcaliemiei severe. Aceasta este rezultatul combinației dintre persistența hiperventilației și terapia alcalinizantă agresivă, sau poate rezulta din metabolizarea ionilor de lactat reținuți. În procesul de metabolizare al lactatului, un ion de hidrogen va fi fixat pentru fiecare moleculă de lactat ce se va metaboliza pînă la CO_2 și apă. Îndepărtarea din soluție a ionilor de hidrogen va crește concentrația ionilor hidroxil, care în combinație cu CO_2 generează bicarbonat. Bicarbonatul consumat pentru tamponarea acidului lactic este astfel refăcut prin metabolizarea lactatului, la care se adaugă bicarbonatul exogen administrat în timpul acidemiei. Acest exces de bicarbonat care apare în cursul tratamentului acidozei lactice poate fi temperat prin administrarea unor cantități adecvate de clor, care să permită excreția bicarbonatului.

Alcaloza metabolică

Producerea alcalozei metabolice poate fi analizată sub două aspecte: al factorilor care o inițiază și al factorilor care o mențin. La indivizi normali este greu de produs alcaloză metabolică numai prin simpla ingestie de alcaline, pentru că rinichiul are o capacitate enormă de a excreta bicarbonat. Este util de reamintit că Tm al bicarbonatului reprezintă în esență pragul excreției bicarbonatului. În condiții normale, Tm al bicarbonatului este de aproximativ 26 mmol/l. Cînd concentrația serică a bicarbonatului este mai mare de 26 mmol/l, bicarbonatul este excretat în urină și invers. Tm al bicarbonatului nu este o concentrație fixă, fiind influențată de factori variați care afectează secreția proximală și distală a H^+. Astfel Tm al bicarbonatului este crescut de hipercapnie, contracția volumului plasmatic, hipokaliemie, depleția de clor și excesul de mineralocorticoizi. Efecte inverse au hipocapnia, expansiunea volemică, excesul de PTH și deficitul de mineralocorticoizi.

Tabelul 35.IV

Clasificarea alcalozei metabolice

- Ingestia de alcaline
- Pierderi de acid clorhidric
    - pierderi gastrice (vărsături)
    - piederi renale
- Pierderea ionilor de Cl^- în fecale *
- Exces de mineralocorticoizi
- Pierderi de sare *
- Hipercalcemie *

---

* cauze rare.

Circumstanțe de apariție (tabelul 35.IV). Cele mai frecvente cauze de alcaloză metabolică sînt asociate cu pierderi digestive și renale, precum și cu aport crescut de substanțe alcaline.

Ingestia de alcaline. Simpla ingestie de substanțe alcaline este rareori o cauză importantă de alcaloză metabolică. Cantitățile de alcaline care trebuie ingerate pentru a produce alcaloză metabolică nu mai sînt prescrise astăzi. Mai degrabă astăzi ingestia de alcaline are un rol complementar pe lîngă alte cauze de alcaloză metabolică.

Pierderi gastrice de acid clorhidric. În cursul vărsăturilor individul pierde atît acid clorhidric cît și clorură de sodiu. În procesul de secreție a H^+ pentru a forma acid clorhidric, bicarbonatul este returnat în sînge printr-un mecanism similar celui din tubii renali. Prin urmare pierderea de acid clorhidric determină creșterea concentrației serice a bicarbonatului. În situații acute, concentrația serică crescută a bicarbonatului depășește Tm al bicarbonatului, astfel încît cantități crescute de bicarbonat de sodiu ajung în tubul distal și în urină. Pierderea bicarbonatului de sodiu prin urină și a clorurii de sodiu prin vărsături produc contracția volumului LEC, ceea ce stimulează sistemul renină angiotensină-aldosteron. Creșterea aportului de bicarbonat de sodiu în tubul distal se face în condiții de alcaliemie, care determină intrarea K^+ în celulele tubulare distale, și de hiperaldosteronism, care stimulează reabsorbția distală a Na^+ și excreția K^+ și H^+. Rezultatul net este producerea alcaliemiei, generată de pierderile de HCl. Alcaliemia este menținută de creșterea Tm al bicarbonatului, la rîndul ei determinată de contracția volumului LEC, hipocloremie, hiperaldosteronism și hipokaliemie. Dacă alcaliemia devine severă ea poate deprima funcția respiratorie, producînd retenția CO_2 : PCO_2 crescut contribuie de asemenea la creșterea Tm al bicarbonatului. Atîta timp cît persistă vărsăturile va persista și alcaloza metabolică hipokaliemică — hipocloremică produsă de ele.

Pierderi renale de acid clorhidric. Cea mai frecventă cauză de alcaloză metabolică este probabil tratamentul diuretic. În mod caracteristic diureticele, în special cele care interferă cu reabsorbția clorurii de sodiu în porțiunea ascendentă a ansei Henle și prima porțiune a tubului distal, produc alcaloză metabolică hipokaliemică. Aceste diuretice sînt de obicei administrate în stări edematoase, caracterizate prin hiperaldosteronism secundar. Prin acțiunea acestor diuretice în tubul distal, stimulat de aldosteron, ajung cantități mari de clorură de sodiu, astfel încît crește reabsorbția sodiului ca și eliminarea ionilor de potasiu, hidrogen și amoniu. Excreția ionilor de hidrogen generează concentrații crescute ale bicarbonatului seric. În stările edematoase, hiperaldosteronismul secundar, hipocloremia și hipokaliemia, produse de administrarea de diuretice, vor determina creșterea Tm al bicarbonatului. Acest Tm al bicarbonatului crescut va menține concentrațiile crescute ale bicarbonatului seric și poate induce retenția CO_2. Creșterea PCO_2 va contribui de asemenea la retenția bicarbonatului.

Cînd diureticele sînt utilizate în stări needematoase, ele vor produce contracția volumului LEC și stimularea secreției de aldosteron, iar secvența evenimentelor se repetă ca mai sus. Alcaloza metabolică indusă de diuretice poate fi corectată prin administrarea de clorură de potasiu.

Rolul mineralocorticoizilor în producerea alcalozei metabolice. Studii bine documentate au demonstrat că administrarea îndelungată de mineralocorticoizi (pînă la 3 luni) nu produce alcaloză metabolică, și s-a sugerat că mineralocorticoizii ar avea un rol mai important în menținerea alcalozei decît în generarea ei.

Cu toate acestea incidența alcalozei metabolice la bolnavii cu exces, spontan sau iatrogen, de mineralocorticoizi este atît de mare, încît este posibil ca studiile menționate să nu fi reușit să evidențieze mecanismele fiziopatologice ale fenomenului. Alcaloza din excesul de mineralocorticoizi apare în principal prin creșterea generării de bicarbonat în nefronul distal, sau cu alte cuvinte, prin creșterea excreției nete de acid; menținerea este asigurată de hipokaliemie și hipocloremie.

Pierderi de sare. La bolnavii care au un defect al reabsorbției sodiului în tubul proximal sau ansa lui Henle, cantitățile mari de sodiu care ajung în nefronul distal produc o oarecare depleție de sare, care antrenează contracția volumului LEC și stimularea secreției de aldosteron. Secreția crescută de aldosteron acționează pe nefronul distal în care concentrația Na^+ este crescută, producînd creșterea eliminărilor de ioni de potasiu, hidrogen și amoniu. Rezultatul este apariția alcalozei metabolice, așa cum s-a arătat și în cazul administrării de diuretice.

Hipercalcemia. Hipercalcemia stimulează acut secreția de ioni de hidrogen, atît în stomac cît și în rinichi, producînd alcaliemie. Dacă hipercalcemia nu este produsă de hiperparatiroidism, ea va inhiba secreția PTH. Reducerea secreției PTH va permite creșterea Tm al bicarbonatului și va contribui la menținerea alcalozei metabolice.

Pierderea ionilor de clor în fecale. S-a descris un defect congenital al schimbului bicarbonat-clor la nivelul ileonului. Rezultatul este pierderea excesivă a ionilor de clor în fecale și retenția bicarbonatului în sînge.

★

În condiții normale este aproape imposibilă producerea alcalozei metabolice prin creșterea aportului de alcaline în dietă. Totuși, în anumite situații, încărcarea cu bicarbonat poate produce alcaloză tranzitorie sau staționară. La bolnavii cu hipercapnie cronică apare creșterea compensatorie a concentrației bicarbonatului plasmatic: în medie, hipoventilația cronică produce o creștere de 0,3 mmol/l a concentrației plasmatice pentru fiecare 1,3 mmHg peste valoarea $PaCO_2$ de 40 mmHg. Dacă statusul ventilator este ameliorat brusc, $PaCO_2$ va scădea mai repede decît eliminarea urinară a excesului de bicarbonat (vezi și secțiunea Acidoze respiratorii).

Din punct de vedere clinic este utilă împărțirea alcalozelor metabolice pe criteriul răspunsului la administrarea de clorură de sodiu. În alcalozele metabolice care se corectează după administrarea de clorură de sodiu (vărsături, diuretice), clorul este absent în urină în faza de menținere a alcalozei. Deși alcaloza se corectează numai prin administrare de cloruri, chiar în prezența hipokaliemiei, administrarea de potasiu se consideră esențială la bolnavii cu hipokaliemie. O altă categorie de alcaloze metabolice (exces de mineralocorticoizi) nu se corectează după administrarea de clorură de sodiu ci după administrarea unor cantități mari de clorură de potasiu. Această formă de alcaloză metabolică este caracterizată prin prezența clorului în urină în faza de menținere a alcalozei.

BIBLIOGRAFIE

ANDREOLI T. E., *Disturbances in acid-base balance*, in Wyngaarden J. B., Smith L. H. (eds.), *Cecil Textbook of medicine*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1985, 535.

ADROGUE H. J., WILSON H., BOYD A. E., SUKI W. N., EKNOYANG G., N. Engl. J. Med., 1982, 307: 1603.

ARONSON P. S., THIER S. O., *Acid-base*, in Smith L. H., Thier S.O. (eds.), *Pathophysiology. The biological Principles of Disease.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1985, 684.

COGAN M. G., RECTOR F. C., SELDIN D. W., *Acid-base disorders*, in Brenner B. M., Rector F.C. (eds.), *The kidney*, W. B. Saunders, Philadelphia, 1985.

KOEPPEN B. M., STEINMETE P. R., *Basic mechanism of urinary acidification*, Med. Clin. North Amer., 1983, 67: 753—770.

GABOW P. A., HAEHNY W. D., Fennessey P.V. et al., N. Engl. J. Med., 1980, 303: 854.

KREISBERG R. A., Ann. Intern. Med., 1980, 92: 227.

SHIRE D. L., CUMMINGS Y. E., *Waterland electrolyte balance*, in Sodeman W. A., Sodeman T. M. (eds.). *Sodeman's pathologisc physiology*, Saunders Co., Philadelphia, 1985, 1023.

WARNOCK D. G., RECTOR F. C., *Renal acidification mechanisms*, in Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), *The kidney*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1985.

CAPITOLUL 36

Metabolismul fosfocalcic și al magneziului*

DANIEL GRIGORIE

> Acestea toate strîns i-alăturară
> Pe tînăr și sălbateca fecioară.
>
> Bayron. Insula, XIII

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE

Organismul unui adult de 70 de kg conține aproximativ 1300 g (32,5 mol) de calciu (~99% în oase, ~1% în celulele țesuturilor moi, și 0,15% în lichidul extracelular (LEC), fig. 36.1), 700–800 g fosfor (23 mol; 80% în oase, 9% în mușchii scheletici, 11% în LEC și alte organe, fig. 36.2) și 25 g (1 mol) de magneziu (50–60% în oase, 20% în mușchi, 1% în LEC).

Calciul și fosforul în țesutul osos

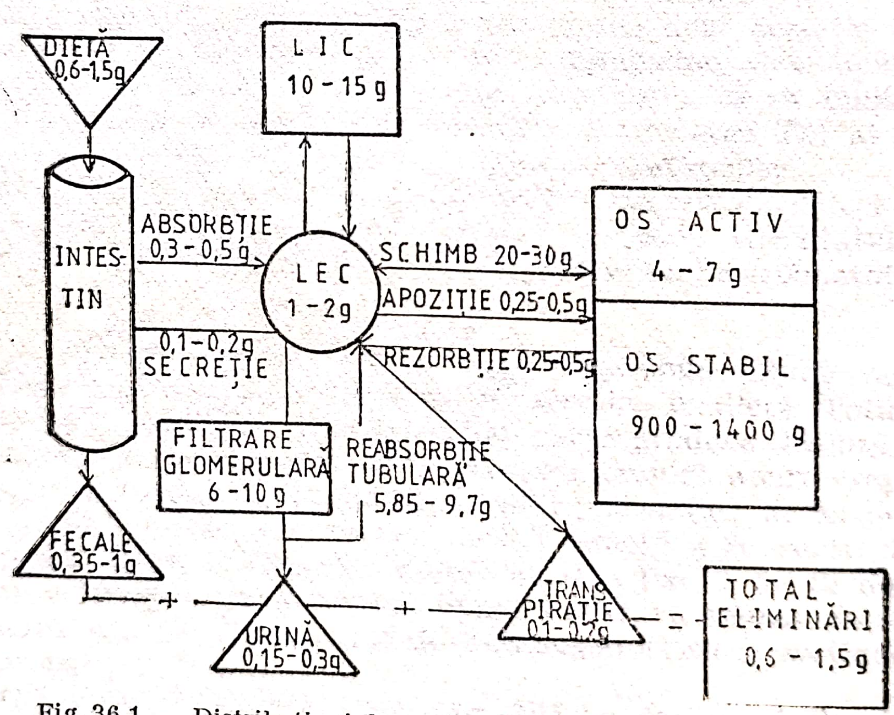

DIETĂ
0,6-1,5g
L I C
10 - 15 g
INTES-
TIN
ABSORBȚIE
0,3 - 0,5 g
L E C
1 - 2g
SCHIMB 20-30g
APOZIȚIE 0,25-0,5g
REZORBȚIE 0,25-0,5g
OS ACTIV
4 - 7 g
OS STABIL
900 - 1400 g
0,1-0,2g
SECREȚIE
FILTRARE
GLOMERULARĂ
6 - 10 g
REABSORBȚIE
TUBULARĂ
5,85 - 9,7g
FECALE
0,35-1g
+
URINĂ
0,15-0,3g
+
TRANS
PIRAȚIE
0,1-0,2g
=
TOTAL
ELIMINĂRI
0,6 - 1,5g

Fig. 36.1. — Distribuția și fluxurile de calciu în condiții de echilibru.

Partea anorganică a matricei osoase este compusă în principal din calciu și fosfați. Inițial calciul și fosfații sînt depozitați ca săruri amorfe, dar ulterior suferă o rearanjare într-o structură cristalină asemănătoare hidroxiapatitei $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Mulți alți ioni (Na^+, K^+, Mg^{2+}, CO_3^{-2}), în propoziții variate, pot fi însă găsiți în coroana hidratantă a cristalelor de hidroxiapatită. De asemenea se formează cantități variabile de fluoroapatită, în funcţie de ingestia de fluor. Structura microcristalină a matricei minerale oferă o mare suprafaţă de schimb pentru ioni.

---

* Bibliografia este comună cu cap. 37 (p. 420).

Ţesutul osos participă la reglarea concentraţiei mineralelor în LEC prin 2 mecanisme:
— echilibrul dintre apoziţia osoasă (osteoblastică) şi rezorbţia osoasă (osteoclastică);
— schimbul ionic pasiv realizat de suprafeţele cristaline ale osului.

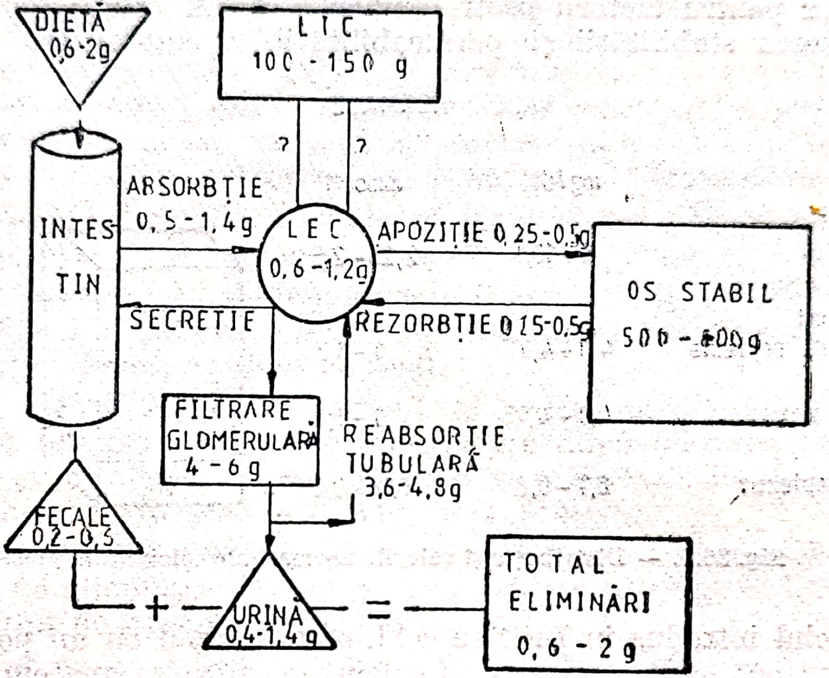

DIETĂ
0,6-2g
LIC
100 - 150 g
?
?
INTESTIN
ABSORBŢIE
0,5-1,4g
LEC
0,6-1,2g
APOZIŢIE 0,25-0,5g
OS STABIL
500 - 800g
SECREŢIE
REZORBŢIE 0,15-0,5g
FILTRARE GLOMERULARĂ
4-6g
REABSORŢIE TUBULARĂ
3,6-4,8g
FECALE
0,2-0,3
+
URINĂ
0,4-1,4g
=
TOTAL ELIMINĂRI
0,6 - 2g

Fig. 36.2.—Distribuţia fosforului în organism în condiţii de echilibru.

Contribuţia relativă a acestor mecanisme este necunoscută, iar fluxurile bidirecţionale ale Ca şi P între plasmă şi os sînt determinate în mare parte de PTH şi metaboliţii vitaminei D.

Masa minerală osoasă este receptivă la modificările în activitatea fizică; slăbirea în greutate sau imobilizarea determină scăderea conţinutului mineral al oaselor: de exemplu în imobilizarea prelungită balanţa negativă a calciului poate atinge 200 mg/zi la adulţi. Aceasta reflectă creşterea ratei rezorbţiei osoase şi modificări varibile ale apoziţiei minerale.

Sarcina şi lactaţia influenţează homeostazia minerală maternă. Turnoverul scheletului matern creşte cu aproximativ 50% în trimestrul II, chiar înainte ca acumularea minerală în oasele fătului să atingă nivele înalte.

Modificări ale masei minerale apar de asemenea în timpul creşterii şi senescenţei. În decursul saltului statural pubertar balanţa calcică pozitivă atinge 400 mg/zi. Masa osoasă atinge un platou în decada a III-a şi apoi scade gradat. După menopauză pierderile anuale ale masei osoase ating 1—2%, echivalente cu 30—60 mg Ca/zi.

Calciul și fosforul în lichidul extracelular

Calciul

Deși în LEC se găsește mai puțin de 1% din conținutul în calciu al organismului, concentrația acestui cation este menținută în limite strînse, date fiind rolurile importante pe care le îndeplinește:

a) menținerea unui produs ionic normal pentru mineralizare;
b) cofactor pentru factorii protrombinici VII, IX și X;
c) menținerea stabilității și permeabilității membranelor plasmatice.

VALORI NORMALE

	mg/dl	mmol/l
Total	9 - 10,1	2,25 - 2,5
Legat de proteine	4,1 - 4,78	1 - 1,2
Ionizat	4,1 - 4,78	1 - 1,2
Complexat	0,7 - 0,8	0,18 - 0,2

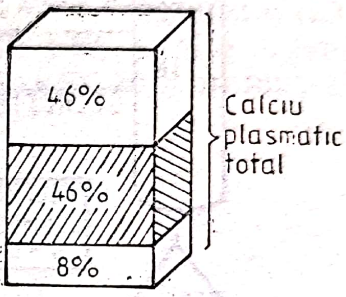


Fig. 36.3. — Distribuția și valorile normale ale calciului în plasmă.

Calciul introdus în LEC se echilibrează rapid cu un pool de calciu cu un conținut mult mai mare în calciu. Localizarea anatomică a acestei porțiuni a pool-ului central sau miscibil nu este bine definită.

Calciul plasmatic este distribuit în 3 fracții majore (fig. 36.3): ionizat, legat de proteine și complexat.

Forma ionizată (Ca^{+2}), singura care participă direct în procesele biologice, constituie 46—50% din calciul plasmatic total. Fracția legată de proteine, echivalentă cantitativ cu cea ionizată, este inertă biologic. Totuși calciul legat de albumine (80%) și globuline (20%) este important pentru că reprezintă un rezervor ușor accesibil al acestui cation. Cum legarea calciului de aceste proteine se supune legii maselor, calciul poate disocia din situsurile sale de legare, ceea ce repezintă o primă linie de apărare împotriva hipocalcemiei. Există formule care permit estimarea procentului de calciu legat de proteinele plasmatice, bazate pe afinitatea de legare diferită a calciului de albumine și globuline; un exemplu este următorul: Ca legat de proteine (mg/dl) = 8 × albumina (g/dl) + 2 × globuline (g/dl) + 3.

Hiperproteinemii și hipoproteinemii pot să modifice calciul plasmatic total fără a influența concentrația calciului ionizat. Astfel scăderea concentrației albuminei serice cu lg/dl este de obicei asociată cu scăderea calciului seric total cu 0,8—1 mg/dl (0,2—0,25 mmol/l). Această hipocalcemie nu reprezintă o tulburare homeostatică, deci nu are efecte fiziologice și nu trebuie tratată. Pe de altă parte calciu seric total normal în condiții de hipoalbuminemie indică hipercalcemie ionică.

O serie de factori pot modifica legarea calciului de albuminele serice. PTH scade legarea calciului de albumine, iar bolnavii cu hiperparatiroidism şi concentraţii serice normale ale calciului total pot avea valori crescute ale calciului ionizat. Acest fenomen a fost documentat la 11% din bolnavii cu hiperparatiroidism normocalcemic.

Deşi numai o mică cantitate este legată de globulinele serice (1 g ≈ 4 μmol de globuline leagă 0,2–0,3 mg = 5–5,7 μmol Ca), în rarele situaţii în care concentraţia globulinelor serice este mult crescută (> 8 g/dl = 320 μmol/l) poate apărea hipocalcemie moderată. În plus, unele proteine mielomatoase (IgG) au afinitate crescută pentru calciu; în aceste condiţii calciul seric total creşte deşi concentraţia globulinelor serice este numai moderat crescută iar concentraţia calciului ionizat în ser este normală, astfel că hipercalcemia nu necesită tratament.

Creşterea pH plasmatic stimulează iar scăderea pH inhibă legarea calciului de proteinele serice, dar acest efect este minor.

Legarea calciului de albumine poate fi afectată de modificările concentraţiei natremiei. Hiponatremia creşte iar hipernatremia scade calciul seric total, calciul ionizat fiind normal.

Creşteri de 0,125–0,375 mmol/l (0,5–1,5 mg/dl) ale calcemiei totale au fost observate în prelevările făcute după folosirea prelungită (2–3 min) a garoului. În aceste condiţii se realizează, local, hemoconcentraţie, prin extravazarea lichidelor fără proteine.

Acizii graşi liberi constituie un combustibil major al organismului şi circulă legaţi de albumine. Recent s-a observat că acizii graşi liberi cresc legarea calciului de albumine (Zaloga, 1986).

Calciul plasmatic complexat cu acizi organici (citrat) sau anorganici (fosfat, sulfat) este procentual redus (8%) şi, ca şi calciul ionizat, este ultrafiltrabil (difuzibil). Calciul complexat are o importanţă redusă ca rezervor de calciu ionizat, dar în condiţii de hiperfosfatemie (uremie) complexarea excesivă a calciului cu fosfaţii contribuie la scăderea calciului ionizat plasmatic. În practica medicală chelarea calciului de către citrat este importantă în metodologia transfuziei de sînge. Astfel cînd clearanceul citratului este diminuat (hipotermie, boli hepatice, renale) sau transfuzia se face prea rapid, citratul plasmatic creşte la valori ce pot produce hipocalcemie ionică importantă şi insuficienţă cardiovasculară. În plus citratul chelează şi magneziul producînd hipomagneziemie, care la rîndul ei accentuează hipocalcemia (Zaloga, 1986).

Concentraţiile calciului ionizat diferă în compartimentele LEC. De exemplu, în endolimfă la şobolani concentraţia calciului total este de 30 μmol/l majoritatea fiind ionizat. În LCS concentraţia calciului ionizat este dependentă de starea funcţională a creierului, ea find redusă cu 90% cînd funcţionalitatea acestuia este compromisă.

Fosforul

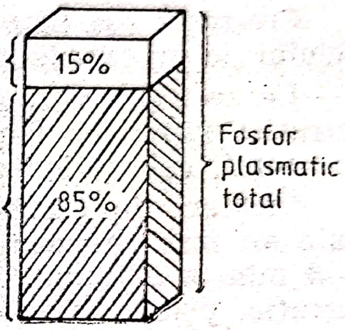
În LEC fosforul circulă ca ion liber şi legat: 12–15% din fosfatul circulant este legat de proteinele plasmatice (fig. 36.4).

Raportul dintre ionii ortofosfat este în funcţie de pH: la pH = 7,4 raportul e 4 : 1. De aceea se obişnuieşte ca exprimarea concentraţiei serice a fosforului să se facă ca fosfor anorganic elementar pe decilitru sau ca milimoli (nu ca mEq).

În comparaţie cu calciul, fosforul are limite de variaţie în ser mai largi (0,8—1,45 mmol/l = 2,5—4,5 mg/dl). Mai mult, variaţiile aportului de P în dietă se reflectă prompt prin variaţii în acelaşi sens ale concentraţiei serice şi eliminării urinare.

VALORI NORMALE

	mg/dl	mmol/l
Total	2,5 - 4,5	0,8 - 1,4
Legat de proteine	0,4-0,7	0,12-0,2
Liber	2,1-3,8	0,68-1,2



85% = $HPO_4^{2-} + NaHPO_4^-$

15% = $H_2PO_4^-$

Fig. 36.4. — Distribuţia şi valorile normale ale fosforului în plasmă.

La aceasta se adaugă variaţiile diurne ale concentraţiei serice şi excreţiei urinare a P, chiar în condiţii de post, determinate în parte de variaţiile diurne ale cortizolului plasmatic. Concentraţiile serice ale P sînt mai mari la copii (1,3—2,3 mmol/l=4—7,1 mg/dl) şi sînt de obicei asociate cu creşterea activităţii fosfatazei alcaline serice.

O serie de factori modifică concentraţia P seric: pH, insulina, PTH, vitamina D, funcţia renală. Merită menţionat faptul că o metodă de investigaţie neinvazivă recent introdusă — spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară — permite cuantificarea compuşilor fosfat macroergici în ţesuturile vii, în condiţii fiziologice.

Metabolismul intracelular al calciului şi fosforului

Calciul este unul din cei mai importanţi cationi intracelulari, funcţia sa de mesager secund avînd rol central în:
— medierea contracţiei tuturor formelor de fibre musculare;
— secreţia exocrină;
— secreţia endocrină şi neuroendocrină;
— procese metabolice (exemplu glicogenoliza şi gluconeogeneza);
— transportul şi secreţia lichidelor şi electroliţilor;
— creşterea şi proliferarea celulară.

Se explică astfel de ce homeostazia calcică este o proprietate remarcabilă a tuturor celulelor, concentraţia Ca intracelular fiind supusă unor complexe mecanisme de reglare.

Dacă K^+ este cel mai important cation intracelular, fosfatul este cel mai important anion, realizînd o concentraţie de aproximativ 33 mmol/l (100 mEq/l). Fosforul este necesar pentru integritatea structurală şi funcţională a fiinţelor vii (pe lîngă forma de hidroxiapatită ce este un constituent esenţial al osului):

— ca un component al fosfolipidelor (lecitină, sfingomielină) este necesar pentru structura tuturor membranelor celulare;

— intră în compoziţia acizilor nucleici şi a compuşilor macroergici;

— serveşte ca mesager secund (cAMP, cGMP, fosfatidil inozitoli);

— reglează eliberarea O_2 din Hb (2,3 difosfogliceratul);

— fiecare celulă posedă enzime ce realizează procese de fosforilare şi defosforilare.

Conţinutul celular total în calciu, măsurat prin spectroscopie de absorbţie atomică, este de ordinul milimolilor. În contrast, concentraţia bazală a Ca liber citosolic (forma activă), în majoritatea celulelor, a fost estimată între 50–300 mmol/l, prin diferite tehnici (exemplu RMN a ^{19}F). Deci, majoritatea Ca celular este legat sau sechestrat în compartimente subcelulare. Astfel, distribuţia intracelulară a ionului de Ca este următoarea:

— legat de proteine, fosfolipide şi acizi dicarboxilici;

— sechestrat în reticulul endoplasmatic, unde este de asemenea legat;

— sechestrat în mitocondrii, de asemenea sub formă legată.

O serie de proteine citoplasmatice sînt receptori intracelulari pentru Ca; în multe cazuri Ca se leagă de proteine specifice, care nu au activitate intrinsecă. Aceste proteine care leagă Ca interacţionează cu enzime sau alte proteine efectoare modificîndu-le activitatea (activarea căilor biochimice) şi în final răspunsul fiziologic (fig. 36.5). Proteinele intracelulare care leagă Ca, al căror rol este cunoscut pînă astăzi, sînt: calmodulina, troponina C, sinexina, endonexina, calelectina, proteina dependentă de vit. D (calbindina)*, kinaza lanţurilor uşoare ale miozinei (MLCK).

Cea mai răspîndită dintre ele este *calmodulina*, o proteină prezentă în toate celulele nucleate şi a cărei structură a fost bine conservată filogenetic. Calmodulina are patru situsuri de legare pentru Ca cu Kd de ordinul micromolilor. Aproximativ 30% din aminoacizii ei au radicali acizi (acizii glutamic şi aspartic), grupările COO^- ale acestora fiind astfel aranjate încît realizează situsuri de legare pentru Ca^{++}.

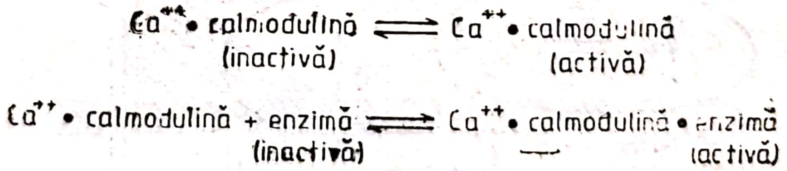


Fig. 36.5. — Mecanismul de acţiune al calciului.

Sistemul de semnalizare intracelulară realizat de ionul de calciu se caracterizează prin:

— menţinerea unei concentraţii reduse a Ca liber citosolic (100 mmol/ ;

---

* Reglarea expresiei genei calbindinei are specificitate de organ: în duoden (locul absorbţiei calciului) reglarea este dependentă de calcitriol, iar în uter depinde de estradiol (L'Horset, 1993).

— existența pool-urilor intracelulare și extracelulare de Ca, ce realizează concentrații mult mai mari (gradient transmembranar de 5—10 mii de ori mai mare);

— mecanisme de transfer ale Ca din aceste pool-uri în citosol;

— receptori citosolici care răspund la modificări ale [Ca^{+2}] între 100—1000 mmol/l.

Capacitatea remarcabilă a celulei de a menține homeostazia Ca se realizează prin controlul ratei fluxurilor calcice prin 3 membrane (fig. 36.6): a. — Membrana plasmatică; b. — Membrana mitocondrială internă; c. — Membrana reticulului endoplasmatic (sarcoplasmatic).

a) Menținerea unui gradient transmembranar al [Ca^{+2}] atît de impresionant (5—10 mii) se explică prin consecințele evoluției geologice asupra evoluției biologice (Rasmussen 1983). Viața pe această planetă a apărut întîi într-o mare bogată în Mg^{2+}, HPO_4^-, și mai ales în K^+. Probabil cel mai semnificativ aspect al proceselor biochimice inițiale a fost selecția esterilor fosforici ca sursă majoră de energie; sinteza și hidroliza ATP au devenit mijloace de transfer energetic. Pe măsură ce compoziția mării s-a schimbat concentrațiile Na^+ și Ca^{2+} au crescut iar K^+ a scăzut. Membrana plasmatică a apărut ca un mijloc de delimitare a celulei de mediul său înconjurător, iar una din funcțiile majore ale celulei a fost prezervarea compoziției ionice a lichidelor intracelulare într-o stare similară cu cea în care a apărut viața. Celula a făcut acest lucru prin dezvoltarea mijloacelor de excludere a Na^+ și Ca^{2+}. Fenomenul a fost de o importanță vitală pentru că esterii fosforici formează săruri slab solubile cu Ca^{+2}. Dacă concentrația intracelulară a Ca^{2+} (ionic) ar fi de 1000 mmol/l ca în LEC, transferul de energie, via esterii fosforici, ar fi imposibil.

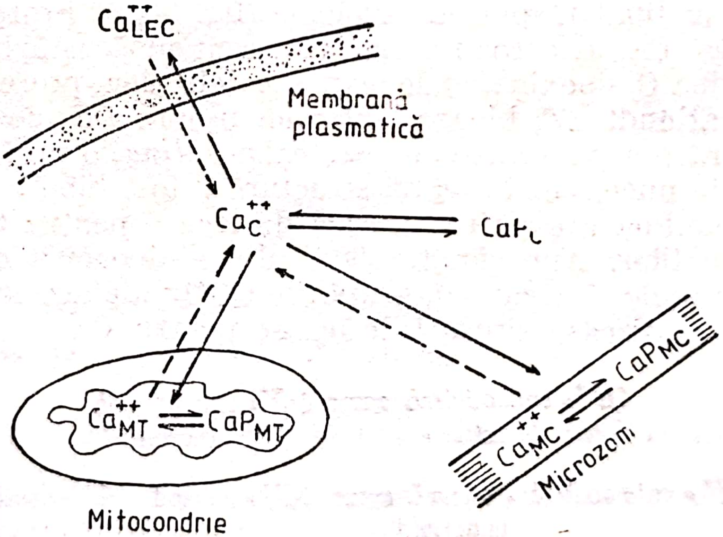


Fig. 36.6. — Distribuția intracelulară a ionilor de calciu (schematic). 3 sisteme de pompă, localizate în membranele plasmatică, mitocondrială (MT) și microzomală (MC), reglează concentrația calciului în citosol (Ca^{++}_{C}). De notat că toate cele 3 pompe acționează în sensul scăderii pool-ului citosolic de calciu. O cantitate importantă a calciului în cele 3 compartimente este legată (CaP_C, CaP_{MT}, CaP_{MC}).

În acest fel, fiecare celulă din organism este amenințată în orice moment să fie intoxicată cu Ca^{+2}. Pe această bază s-a formulat conceptul că hipercalciția intracelulară constituie calea finală comună a leziunii celulare (Cheung, 1986).

Două caracteristici ale membranei plasmatice sînt de o importanţă particulară în menţinerea homeostaziei celulare a calciului.

Prima este că în repaus membrana plasmatică e puţin permeabilă pentru Ca^{+2} şi deci energia necesară menţinerii gradientului transcelular e minimă. A doua este pompa de Ca sau Ca^{+2}—Mg^{+2} ATPaza care pompează Ca din citosol în LEC. Km (pentru Ca^{+2}) al acestei pompe este în domeniul 0,4—0,8 μmol/l. Acest Km mic sau, altfel spus, marea afinitate a pompei pentru Ca^{+2} permite ca $[Ca^{+2}]_c$ în celula în repaus să fie menţinută la 0,1—0,2 μmol/l, cu un consum de energie redus (5% din metabolismul bazal al celulei; Rassmussen 1986). Alt aspect important este activarea acestei pompe de către calmodulină. Această activare scade Km pentru Ca^{+2} şi creşte capacitatea totală de transport (V_{max}) a pompei.

În afară de acest mecanism de autoreglare există şi alte mecanisme de control prin feed-back, cum sînt fosforilările pompei de Ca^{+2} dependente de cAMP, cGMP şi proteinkinaza C. Deci, variază eficienţa sau capacitatea mecanismelor efluxului Ca^{+2}, care operează în membrana plasmatică atunci cînd concentraţia Ca^{+2} creşte.

Alte căi prin care se fac fluxurile de Ca^{+2} transmembranar (fig. 36.7) sînt:

— căi de influx: canale dependente de voltaj; canale „operate" de receptori (ex. receptorii adrenergici); Ca^{++} care intră via canalul rapid de Na^{+}.

— căi de eflux: sistemul de schimb $^{3}Na^{+}/Ca^{+2}$; această cale este menţinută de pompa de Na^{+}.

De menţionat că nu este obligatorie prezenţa tuturor acestor mecanisme de transfer transmembranar al Ca^{+2} în fiecare celulă a organismului.

b) Un rol important în homeostazia Ca^{+2} intracelular îl au şi mitocondriile. La acest nivel se face o reciclare a Ca^{+2} în dublu sens:

— o pompă de Ca^{+2} introduce Ca^{+2} din citosol în matricea mitocondrială, unde calciul este depozitat sub formă de complexe fosfocalcice neionizate; acest proces este dependent de energie şi are o capacitate mare de transport;

— o cale de eflux din matricea mitocondrială spre citosol, pasivă şi de capacitate redusă.

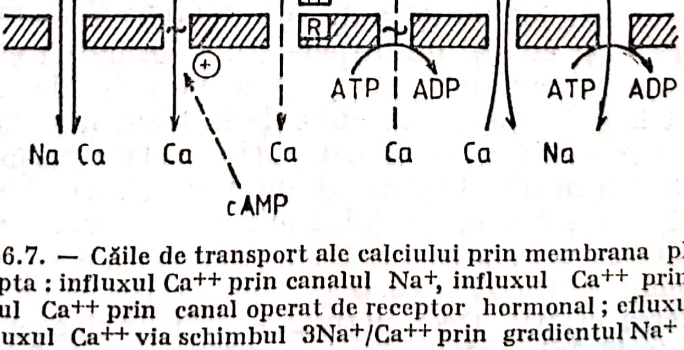


Fig. 36.7. — Căile de transport ale calciului prin membrana plasmatică. De la stînga la dreapta: influxul Ca^{++} prin canalul Na^{+}, influxul Ca^{++} prin canal dependent de potenţial, influxul Ca^{++} prin canal operat de receptor hormonal; efluxul Ca^{++} efectuat de pompa de calciu, efluxul Ca^{++} via schimbul $3Na^{+}/Ca^{++}$ prin gradientul Na^{+} realizat de pompa Na^{+}/K^{+}.

Acest sistem de reciclare a Ca^{+2} la nivelul mitocondriei deservește 2 funcții;

— în timpul perioadelor de inactivitate celulară relativă, schimbul de Ca^{+2} între compartimentul mic citosolic (50—150 nmol/l de apă celulară) și pool-ul calcic neionizat mitocondrial (500—10 000 nmol/l apă celulară) are rolul de a stabiliza concentrația calciului;

— în condiții de creștere excesivă a Ca^{+2} intracelular, rata influxului mitocondrial depășește pe cea a efluxului și astfel mitocondriile acumulează Ca^{+2} și protejează celula de supraîncărcare calcică; dacă capacitatea mitocondriei de a acumula Ca^{+2} este depășită se produce disfuncția și apoi moartea celulară.

c) Datorită proprietăților amintite ale membranelor plasmatice și mitocondriale, este dificil ca hormonii să determine „hipercalcemii" intracelulare de durată. Totuși acest lucru este posibil pe durate scurte de timp, pe 2 căi:

— creșterea rapidă a ratei influxului Ca^{+2} prin membrana plasmatică via canalele menționate;

— prin creșterea eliberării Ca^{+2} din alt loc de depozitare intracelulară — reticulul endoplasmic sau sarcoplasmic (RE sau RS).

În multe celule reticulul endoplasmic este sursa majoră de Ca^{+2} pentru creșterea inițială, tranzitorie a Ca^{+2}.

La nivelul membranei reticulului endoplasmic (sarcoplasmic) există o pompă de Ca^{+2} care transportă Ca^{+2} din citosol în lumenul RE printr-un proces energodependent. Fosfolambanul este o proteină asociată RS, care, atunci cînd este fosforilată pe calea cAMP (consecință a stimulării β adrenergice), crește captarea Ca^{+2} în RS, asigurînd o contracție și o relaxare mai rapidă a miocardului expus acțiunii catecolaminelor. În ce privește mecanismul eliberării Ca^{+2} din RE sînt încă multe lucruri neclare. Ipoteza acceptată pînă în prezent (Berridge) este că eliberarea Ca^{+2} din RE este consecința acțiunii IP_3 (inozitol trifosfat) care în prezența GTP deschide canalele de Ca^{+2} din membrana RE (vezi mai jos).

Spre deosebire de mitocondrii, pompa de Ca^{+2} a RE are capacitate mică dar afinitate mare pentru Ca^{+2}; valorile Km sînt de ordinul 0,35—20 μmol/l. Se acceptă că această pompă de mare afinitate are un rol important în controlul permanent al $[Ca^{+2}]$ liber citosolic (Taylor, 1985).

Ca^{+2} ca mesager secund

Celula, ca sistem informațional, este dotată cu traductori de suprafață — receptorii — și cu căi de dispersie a informației către componentele subcelulare — mesagerii secunzi. Mecanismele de funcționare ale receptorilor sînt heterogene și variabile de la țesut la țesut, dar cele mai multe țesuturi par să dispună de cel puțin 2 clase majore de receptori pentru transferul transmembranar al informației. O clasă de receptori este în legătură cu cAMP, iar cealaltă induce turnoverul rapid al fosfolipidelor inozitolice ca și mobilizarea Ca^{+}. Stimularea acestei a doua clase de receptori conduce în mod normal și la eliberarea acidului arahidonic și adesea la creșterea cGMP. Deci, activarea proteinkinazei C, mobilizarea Ca^{2+}, formarea acidului arahidonic și a cGMP par a fi integrate într-o singură cascadă declanşată de fenomenele informaţionale de la suprafaţa celulei (fig. 36.8).

Unul din conceptele unificatoare ale reglării biochimice este modificarea funcţiei celulare prin fosforilarea de proteine sub acţiunea unor enzime specifice denumite proteinkinaze şi desfosforilarea lor sub acţiunea fosfatazelor. Cele mai bine caracterizate sînt kinazele dependente de cAMP şi de Ca^{+2} — calmodulină.

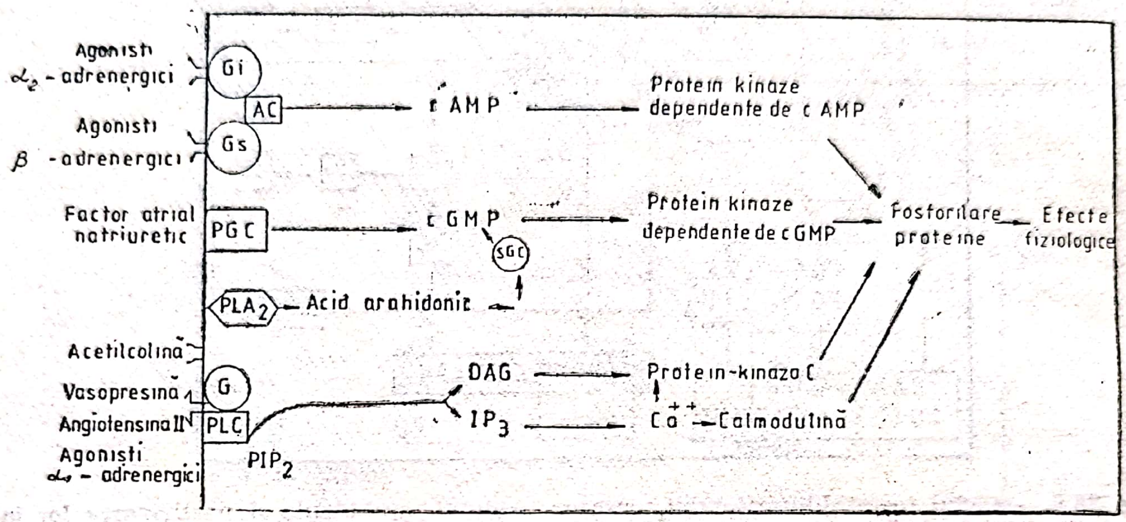

Agonişti
α_2 - adrenergici
Gi
AC
c AMP
Protein kinaze dependente de c AMP
Agonişti
β - adrenergici
Gs
Factor atrial natriuretic
PGC
c GMP
SGC
Protein kinaze dependente de c GMP
Fosforilare proteine
Efecte fiziologice
PLA_2
Acid arahidonic
Acetilcolina
Vasopresina
Angiotensina II
Agonişti
α_1 - adrenergici
G
PLC
PIP_2
DAG
IP_3
Protein-kinaza C
Ca^{++}
Calmodulină

Fig. 36.8. — Cascada mesagerilor secundari.

Alt tip de proteinkinază a fost descoperit recent, şi a fost denumită proteinkinaza C. Aceasta este o enzimă activată de Ca^{+2} şi poate exista în două forme, asociată sau nu cu fosfolipidele membranare. Deşi rolul ei este incomplet definit, enzima pare să medieze răspunsurile celulare susţinute. Alt tip este tirozinkinaza, asociată la nivelul membranei plasmatice cu receptorii pentru insulină şi ai factorilor de creştere polipeptidici.

Înţelegerea modului de funcţionare al mesagerilor secunzi este posibilă numai în contextul tipului de răspuns al celulelor la stimuli fiziologici. Astfel există fenomene fiziologice caracterizate prin răspunsuri celulare tranzitorii (neurosecreţia, contracţia muşchiului striat), altele fiind consecinţa unor răspunsuri celulare susţinute (secreţia de insulină, contracţia muşchiului neted, secreţia de aldosteron).

Modul de funcţionare al sistemului de mesager secund al calciului a fost parţial clarificat prin descoperirea legăturii funcţionale dintre receptorul acestui sistem şi o enzimă specifică — fosfolipaza C, care catalizează hidroliza unei clase de fosfolipide membranare, fosfatidilinozitolii.

Fosfatidilinozitolii reprezintă o componentă minoră a fosfolipidelor membranare. Ei există sub 3 forme: fosfatidilinozitol, fosfatidilinozitol 4-fosfat şi fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatul, în raport aproximativ de 90 : 5 : 5. Aceste forme sînt rapid interconvertibile sub acţiunea kinazelor şi fosfatazelor. Fiind situaţi pe faţa internă a membranelor plasmatice fosfatidilinozitolii sînt susceptibili la clivajul realizat de fosfolipaza C pentru a forma diacilglicerol şi unul din următorii compuşi: inozitol 1-fosfat, inozitol 1,4-bifosfat, inozitol, 1,4,5-trifosfat. Dintre aceşti intermediari singurul cu funcţie de mesager secund este inozitol 1,4,5-trifosfatul, alături de diacilglicerol. O altă cale posibilă a metabolismului acizilor fosfatidici este spre acidul arahidonic, prin hidroliza produsă de fosfolipaza A_2 (enzimă dependentă de Ca^{+2}). Pe această cale se formează prostaglandine, prostaciclină, tromboxani şi leucotriene.

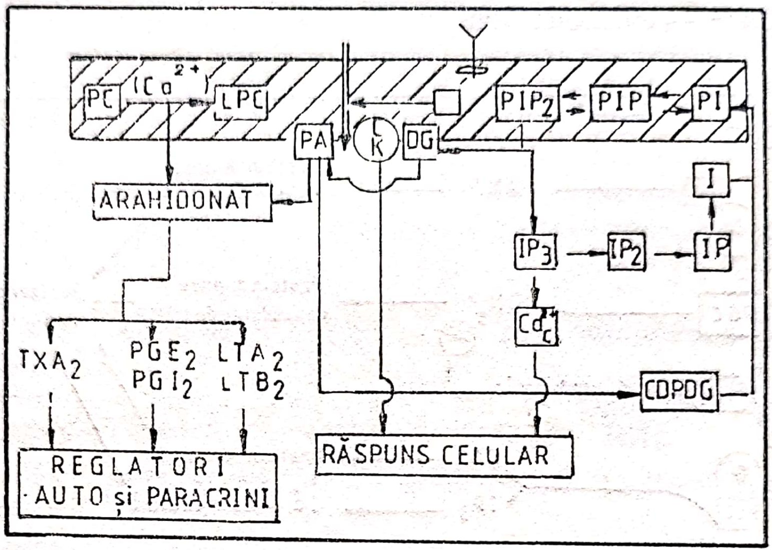


Fig. 36.9. — Ciclul fosfatidilinozitolului, cascada acidului arahidonic şi participarea lor în sistemul mesager al calciului (după Rasmussen).

PIP_2 — fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat; DG — diacilglicerol; IP_3 — inozitoltrifosfat; CK — protein kinaza C; Ca_C^{++} — concentraţia Ca^{++} în citosol; IP_2 — inozitol bifosfat; IP — inozitol fosfat; I — inozitol liber; CDPDG — citidin difosfat-diacilglicerol; PI — fosfatidilinozitol; PIP — fosfadilinozitol-4-fosfat; PA — acid fosfatidic; PC — fosfatidilcolină; LPC — lizofosfatidilcolină; TX — tromboxan; PG — prostaglandine; LT — leucotriene.

În concluzie ori de cîte ori un ligand endogen (hormon) interacţionează cu receptorul său membranar apar două fenomene (fig. 36.9):
— creşterea ratei influxului calcic, şi
— activarea fosfolipazei C care hidrolizează PIP pentru a produce DAG şi IP_3. Aceşti 2 mesageri intracelulari au roluri diferite: DAG activează proteinkinaza C iar IP_3 mobilizează Ca^{+2} din REN (vezi mai sus).

Prin urmare sistemul de mesager secund al Ca^{+} are două ramuri pe care circulă fluxuri informaţionale diferite, denumite ramura calmodulinei şi ramura proteinkinazei C. În sistemele celulare caracterizate prin răspunsuri susţinute cele două ramuri au roluri distincte: ramura calmodulinei mediază faţa iniţială a răspunsului, iar ramura kinazei C mediază faza susţinută (Nishizuka, 1986).

Legăturile dintre modificările metabolismului celular al calciului şi evenimentele celor două ramuri ale sistemului mesager al Ca^{+2} sînt distincte. În timpul fazei iniţiale a răspunsului celular creşterea tranzitorie a $[Ca^{+2}]$ este în special consecinţa eliberării Ca^{+2} din RE şi este responsabilă de activarea ramurii calmodulinei. În timpul fazei susţinute a răspunsului celular, rata influxului calcic rămîne crescută chiar dacă $[Ca^{+2}]$ este aproape de valoarea bazală. Această creştere a ratei influxului calcic este esenţială pentru un răspuns celular susţinut mediat de ramura kinazei C. Aceste observaţii explică paradoxul aparent conform căruia faza susținută este dependentă de Ca^{+2} extracelular chiar dacă [Ca^{+2}] este în apropierea valorii bazale în timpul acestei faze (fig. 36.10).

Interacțiunea ligand-receptor antrenează reciclarea Ca^{+2} membranar: interacțiunea hormon-receptor stimulează și rata influxului calcic iar secundar activarea complexului Ca-calmodulină stimulează pompa membranară de Ca^{+2} (fig. 36.10).

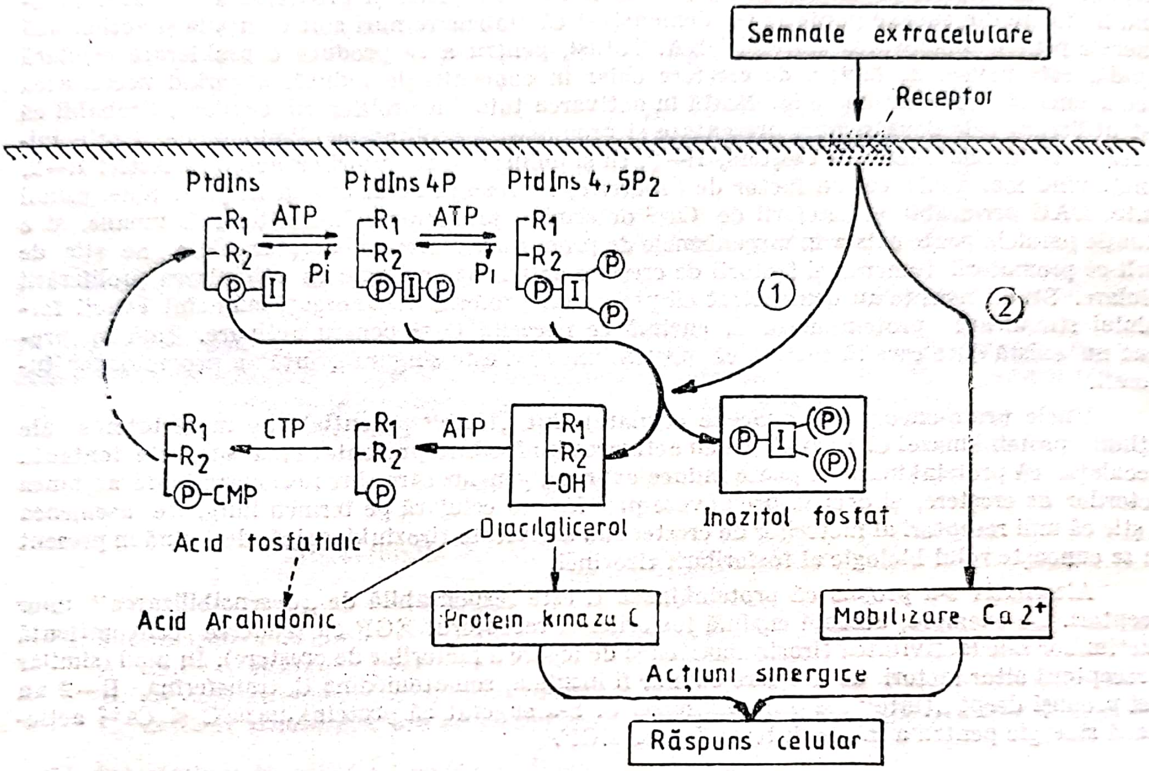

Semnale extracelulare
Receptor
PtdIns
PtdIns 4P
PtdIns 4,5P2
R1
R2
P
I
ATP
Pi
①
②
CTP
ATP
OH
P-CMP
Acid fosfatidic
Diacilglicerol
Inozitol fosfat
Acid Arahidonic
Protein kinaza C
Mobilizare Ca 2+
Acțiuni sinergice
Răspuns celular

Fig. 36.10. — Acțiunile duale ale protein kinazei C.

Un fapt interesant care merită să fie menționat este că doze diferite ale aceluiași agonist activează ramuri diferite ale sistemului mesager al calciului. În tabelul 36.I. sînt prezentate sistemele celulare în care răspunsul celular se face pe ambele căi ale sistemului mesager al Ca.

Tabelul 36.I

Sisteme celulare în care integrarea temporală a răspunsurilor celulare se face pe căi informaționale duale

Celulă/țesut	Agonist	Răspuns
Celulele glomerulare ale suprarenalei	Angiotensina II	Secreția de aldosteron
Celula β pancreatică	Glucoză	Secreția de insulină
Pancreasul exocrin	Acetilcolină	Secreția amilazei
Mușchiul neted vascular	Noradrenalină	Contracție
Țesut nervos la unele moluște		Memorie asociativă
Trombocite	Trombină	Degranulare
Medulosuprarenală	Acetilcolină	Secreția catecolaminelor
Mastocite	IgE	Eliberarea histaminei
Parotidă	Acetilcolină	Secreție exocrină

★

În capitolul de față nu va fi prezentată intervenția sistemul mesager al Ca^+ în diferite procese celulare binecunoscute (neurosecreție, contracția musculară etc.) dar o prezentare a rolului acestui sistem în procesele de creștere și proliferare celulară este utilă.

Rolul sistemului mesager al Ca în creșterea și proliferarea celulară. Așa cum s-a observat rolul celor două căi informaționale menționate poate fi de asemenea extins asupra răspunsurilor celulare pe termen lung, cum ar fi expresia genei și proliferarea celulară. Folosind limfocite din sîngele periferic s-a demonstrat că ambele ramuri sînt esențiale și acționează sinergic pentru promovarea sintezei DNA. Totuși, pentru a se produce o proliferare celulară rapidă, este nevoie de factori de creștere chiar în concentrație redusă, sugerînd necesitatea încă a unei căi informaționale implicată în activarea totală a proliferării celulare. Probabil că Il-1 utilizează cele două ramuri prezentate și promovează proliferarea limfocitelor T prin inițierea secreției unui factor de creștere, Il—2, ca și inducerea receptorilor acestuia. Astfel Il—2, funcționînd mai mult ca un factor de progresie, reprezintă acest stimul în plus. Sinergismul dintre DAG permeabil și ionoforii de Ca^{+2} determină proliferarea limfocitelor B umane, și o situație paralelă poate exista în mecanismele de promovare a creșterii acestor celule. Se știe de mult că promotorii tumorali și factorii de creștere acționează sinergic în stimularea proliferării celulare. Studii recente au demonstrat că promotori tumorali recunoscuți cum sînt esterii forbolului stimulează proteinkinaza C, enzimă ce necesită Ca^{+2} pentru activare. Pînă în prezent nu există date care să susțină că proteinkinaza C este singura „țintă" a promotorilor tumorali.

Unele proto-oncogene (oncogene celulare) sînt „ținte" potențiale de mare interes ale acțiunii proteinkinazei C. În analogie cu activarea limfocitară prezentată mai sus, este tentantă speculația că proteinkinaza C poate induce expresia genelor care sînt responsabile de acțiunea factorilor de creștere, și deci să promoveze proliferarea celulară pe termen lung. De asemenea se știe că unii receptori ai factorilor de creștere au activitate tirozinkinazică, deși pînă în prezent nu se cunoaște rolul biologic al fosforilării tirozinei.

Alternativ s-a propus că proteinkinaza C este responsabilă de „desensibilizarea" unor receptori. De exemplu, această enzimă fosforilează receptorul EGF cu scăderea concomitentă a acțiunilor sale (activitatea tirozinkinazică și de legare a factorilor de creștere). În mod similar și receptorii altor factori de creștere cum ar fi insulina, somatomedina C, transferina, Il—2 au fost propuși drept „ținte" ale proteinkinazei C. S-a sugerat că proteinkinaza C și Ca^{+2} acționează sinergic pentru a inhiba internalizarea EGF.

Interacțiunea sistemului mesager al calciului cu alte sisteme similare

Relația cu sistemul mesager al cAMP

Cunoașterea tot mai aprofundată a sistemelor mesagere ale Ca^{+2} și cAMP a relevat că departe de a funcționa separat ca mesageri în celule specifice distincte, aceste două sisteme mesagere participă în comun la reglarea funcției celulare (fig. 36.11). În țesuturile în care sistemul mesager al Ca^{+2} mediază răspunsuri celulare susținute, sistemul mesager al cAMP, activat de un ligand extracelular identic sau distinct, interacționează la mai multe nivele cu sistemul Ca^{+2} (tabelul 36.II). Mai trebuie menționat că interacțiunea acestor sisteme nu este stereotipă ci plastică.

Activitatea adenilat ciclazei, împreună cu cea a fosfodiesterazei, determină conținutul celular în cAMP, care modulează fluxul informațional pe fiecare din cele două ramuri ale sistemului mesager al Ca^{+2}. De exemplu creșterea cAMP determină stimularea fosforilării proteinelor, efectuarea sau inhibarea defosforilării lor sub acțiunea fosfatazelor.

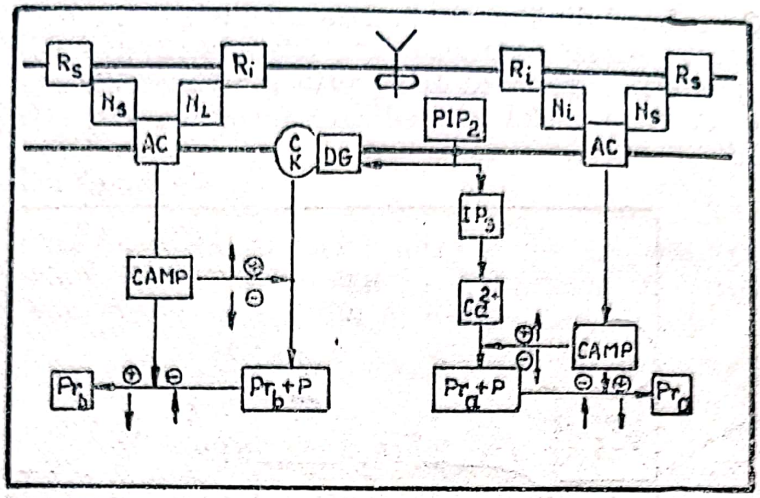


Fig. 36.11. — Relația sistemului mesager al calciului cu sistemul mesager al cAMP (după Rasmussen).
Pr_a, Pr_b — proteine celulare specifice ; Pr_a+P, Pr_b+P— proteine celulare fosforilate ; R_s, R_i— componenta stimulatorie și respectiv inhibitorie a receptorului (R) ; N_s, N_i — componenta stimulatorie și respectiv inhibitorie a proteinei reglatoare (N).

Tabelul 36.II

Interacțiunile sistemelor mesagere ale Ca^{+2} și cAMP
(Rasmussen 1986)

I. Interacțiuni biochimice : Ca_4CaM — Efecte pe sistemul cAMP
  A. Ca_4CaM stimulează fosfodiesteraza — cAMP
  B. Ca_4CaM stimulează adenilatciclaza — cAMP
  C. Ca_4CaM stimulează proteinkinazele — fosforilează și proteine dependente de cAMP

II. Interacțiuni biochimice : cAMP — efecte pe sistemul Ca^+
  A. cAMP crește influxul Ca^{+2} prin membrana plasmatică
  B. cAMP crește efluxul Ca^{+2} prin membrana plasmatică
  C. cAMP stimulează intrarea Ca^{+2} în reticulul endoplasmatic
  D. cAMP crește sensibilitatea pentru Ca^{+2} a proteinkinazelor dependente de Ca_4CaM
  E. cAMP scade sensibilitatea pentru Ca^{+2} a proteinkinazelor dependente de Ca_4CaM

III. Interacțiuni celulare
  A. Reglare coordonată — glanda tiroidă
  B. Reglare ierarhizată — secreția insulinei, cortizolului, prolactinei, activitatea neuronală
  C. Reglare redundantă — glicogenoliză
  D. Acțiune secvențială — stimularea adrenergică a activității cardiace
  E. Acțiune antagonistă — activare plachetară, contracția mușchiului neted

---

cAMP = ciclicadenozin monofosfat; CaM = calmodulin.

Relația cu sistemul mesager al cGMP

În ultimii ani s-a dovedit că cele două vasodilatatoare, nitrații și vasodilatatoarele dependente de endoteliu, produc relaxare vasculară prin creșterea sintezei de cGMP. Așa cum s-a menționat contracția mușchiului neted vascular se face prin activarea sistemului mesager al Ca^{+2}, reacția cheie fiind activarea kinazei lanțurilor ușoare ale miozinei de către complexul Ca-calmodulină activat. Mecanismele prin care cGMP poate antagoniza acest proces contractil sînt (fig. 36.12):

— cGMP împiedică degradarea PIP_2 prin inhibarea directă sau indirectă a fosfolipazei C. Este astfel împiedicată formarea IP_3 și deci eliberarea Ca^{+2} din RE.

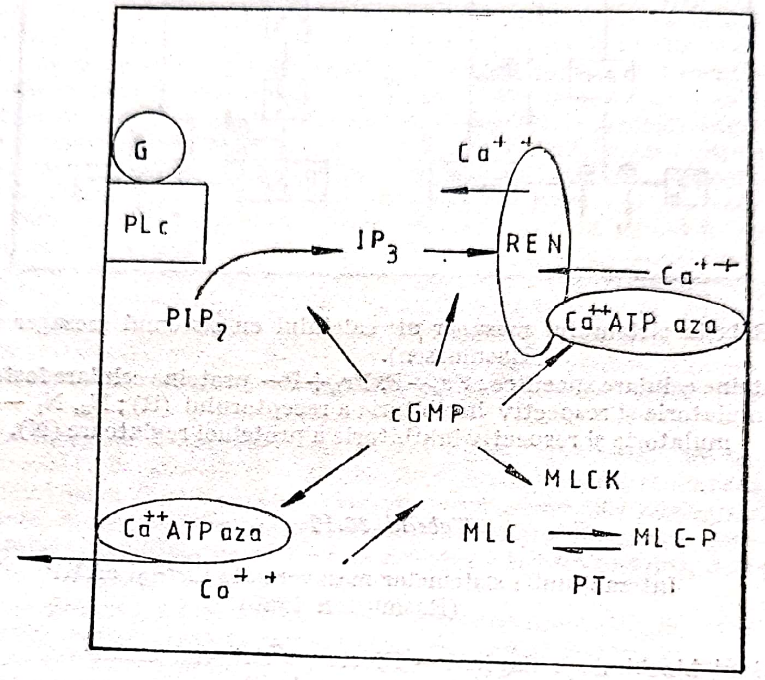


Fig. 36.12. — Interacțiunea cGMP-Ca^{+2} în reglarea contracției mușchiului neted. PIP_2 - fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat; PLC- fosfolipaza C; G - proteina de legare a GTP; IP_3 — inozitol-1,4,5-trifosfat; REN — reticul endoplasmic neted; MLCK— kinaza lanțurilor ușoare ale miozinei; PT — fosfatază.

— cGMP scade [Ca^{+2}] citosolic prin activarea pompei de Ca^{+2} din membrana plasmatică și a RE avînd drept rezultat extruzia Ca^{+2} din celulă sau sechestrarea lui în compartimentele intracelulare. S-a demonstrat activarea ATP-azei de Ca^{+2} din sarcolema mușchiului neted coronarian prin fosforilare sub acțiunea protein kinazelor dependente de cGMP.

— cGMP poate împiedica activitatea kinazei lanțurilor ușoare ale miozinei de către complexul calciu-calmodulină.

Relația dintre sistemul mesager al Ca^{+2} cu „cascada" acidului arahidonic și fosfatidilinozitolii

Așa cum s-a menționat există o asociere directă între turnoverul fosfatidilinozitolului (fig. 36.9) și eliberarea de acid arahidonic.

Punctul comun al celor două sisteme este diacilglicerolul, care este mesager în primul sistem dar și resursă de acid fosfatidic.

Plecînd de la acid fosfatidic există mai multe posibilități metabolice:

— poate fi convertit în citidin difosfat-diacilglicerol și contribuie la resinteza PIP_2,

— poate fi hidrolizat cu producere de acid arahidonic sub acţiunea fosfolipazei A_2 (enzimă dependentă de Ca^{+2}). Această enzimă poate hidroliza şi alte fosfolipide membranare (fosfatifilcolina) asigurînd o sursă în plus de acid arahidonic.

Biodinamica fosfocalcică

Cantităţi mari de calciu şi fosfor intră şi ies din plasmă continuu, traversînd barierele celulare care îi separă de lumenul intestinal, lumenul tubilor renali şi compartimentul fluid al osului (fig. 36.13).

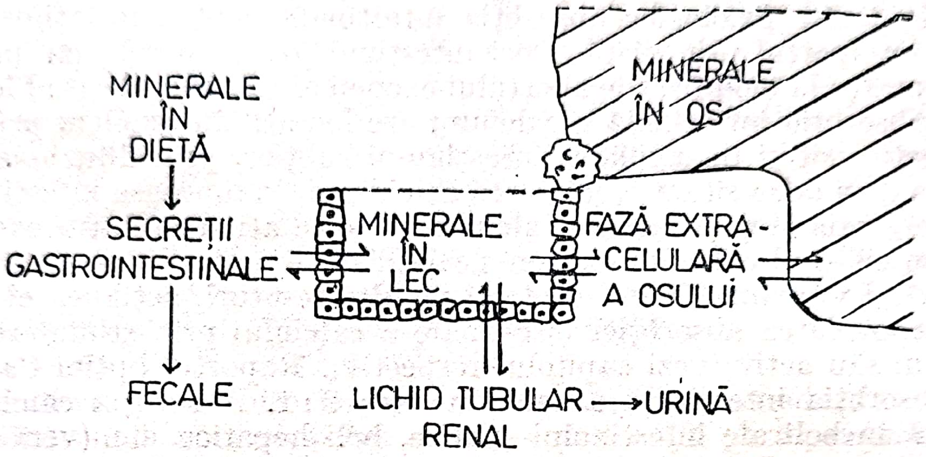


Fig. 36.13. — Barierele celulare care separă compartimentul lichidului extracelular de lumenul intestinal, lumenul tubular renal şi compartimentul fluid al osului.

Interrelaţia calciu-fosfor în plasmă

Importanţa fiziologică a relaţiei dintre concentraţiile serice ale calciului ionizat şi cele ale fosforului difuzibil (liber) nu este bine cunoscută, în special în ce priveşte formarea şi solubilizarea fosfatului de calciu amorf ($Ca_3(PO_4)_2$) şi hidroxiapatitei ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) din oase.

Produsul ionic al concentraţiilor plasmatice normale, ale calciului şi fosforului (CaxP) este considerabil mai mare decît cel necesar formării celor 2 compuşi. Deci, în comparaţie cu osul, plasma este saturată cu calciu şi fosfor, şi acesta poate fi considerat un factor determinant al mineralizării osului. Efectul pozitiv al vitaminei D pe mineralizarea osoasă este probabil indirect şi rezidă în acţiunea acestei vitamine de a menţine valoarea produsului ionic în limite normale, prin stimularea absorbţiei intestinale a calciului şi fosforului.

Deşi în ultimii ani semnificaţia biologică a produsului ionic CaxP a fost pusă sub semnul întrebării, este de reţinut totuşi că un produs sub 20 mg/dl (0,7 mmol/l) reflectă de obicei o tulburare de mineralizare a osului, iar valori peste 70 mg/dl (2,2 mmol/l) semnifică tendinţa de calcificare a ţesuturilor moi.

Intestinul

Dozele recomandate de calciu şi fosfor în dieta copiilor şi adulţilor sînt de 800—1200 mg/zi de calciu şi 800—1200 mg/zi de fosfaţi, cu un surplus de 400 mg/zi în timpul sarcinii şi lactaţiei. Deficitul nutriţional simptomatic de fosfaţi este rar la subiecţii normali şi apare numai în caz de restricţie a aportului combinată cu ingestia de chelatori ai fosfaţilor (antiacide cu hidroxid de aluminiu).

Raportul Ca : P în dieta obişnuită este aproximativ unitar ; dietele cu conţinut ridicat de fosfaţi stimulează secreţia paratiroidiană şi produc creşterea rezorbţiei osoase.

Absorbţia intestinală a calciului este consecinţa unor procese saturabile şi nesaturabile. Componentele saturabile asigură compensări pe termen scurt, corespunzătoare variaţiilor calciului în dietă, astfel încît absorbţia netă a calciului să fie puţin influenţată de aportul exogen.

În limite fiziologice absorbţia intestinală netă a fosfaţilor variază linear cu aportul prin dietă. Deci intestinul joacă un rol mai important în adaptarea la modificările aportului exogen al calciului decît al fosfaţilor.

Absorbţia intestinală a calciului are loc atît în duoden, prin transport activ, cît şi de-a lungul intestinului subţire, prin difuziune simplă. În ce-a de-a doua situaţie, mişcarea calciului prin mucoasa intestinală este bidirecţională şi prin urmare calciul fecal este atît rezultatul excreţiei în intestin cît şi al calciului exogen neabsorbit.

Deşi vitamina D are efecte şi pe alte ţesuturi, acţiunea ei primară este promovarea absorbţiei intestinale a calciului prin stimularea transportului său activ (vezi capitolul respectiv). Raportul optim Ca : P pentru absorbţia intestinală a calciului este 2 : 1. Absorbţia calciului este scăzută în boli ale intestinului subţire, boli hepatice, etc. (vezi capitolul Hipocalcemia). De asemenea absorbţia intestinală a calciului este influenţată de aciditatea conţinutului intestinal şi de factori alimentari, cum ar fi acidul acetic, fitaţii şi oxalaţii. Absorbţia calciului este crescută de glucidele din dietă ; lactoza stimulează absorbţia chiar în condiţiile deficitului de vitamină D. Efectul lactozei apare dacă aceasta este administrată înainte sau odată cu calciul, sugerînd că mecanismul este pe metabolismul energetic al mucoasei.

Absorbţia intestinală a calciului este supusă reglării metabolice. Adaptările pe termen lung sînt determinate de modificările metabolismului calciferolilor. PTH nu are probabil o acţiune directă pe translocaţia intestinală a mineralelor, dar îşi exercită controlul prin reglarea sintezei 1,25-$(OH)_2$-D. Calcitonina (CT) nu influenţează semnificativ fluxurile intestinale ale calciului. Deficitul de calciu sau fosfaţi stimulează producerea de 1,25 $(OH)_2$-D. Calciul absorbit din intestin intră în pool-ul extracelular al calciului (950 mg la adult). Acesta este în echilibrul dinamic cu calciul intracelular al ţesuturilor moi (11 000 mg) şi cu aşa-numitul „pool miscibil al calciului scheletic''. Mărimea şi localizarea acestui pool sînt necunoscute.

Rinichii

Excreţia renală a calciului

Rinichiul normal este foarte eficient în conservarea calciului. Deşi zilnic sînt filtrate de glomeruli aproximativ 10 000 mg calciu, eliminarea urinară normală nu depăşeşte 300 mg. Cînd calcemia scade sub 1,75 mmol/l (7 mg/dl), calciul din urină este virtual absent. Eficienţa rinichiului de conservare a calciului nu este corelată cu o eliminare echivalentă în caz de surplus. Chiar în condiţiile unei hipercalcemii severe, prelungite, excreţia urinară a calciului depăşeşte rareori 12,5 mmol (500 mg)/24 ore. Această limitare este nocivă dacă calciul este absorbit din intestin sau mobilizat din oase în mod excesiv, aşa cum se întîmplă în intoxicaţia cu vitamina D sau în caz de metastaze osoase.

60% din calciul filtrat este reabsorbit în tubii proximali, mai ales prin transport pasiv, şi numai o mică parte prin transport activ. Această reabsorbţie se modifică în paralel cu reabsorbţia tubulară a sodiului. Deci excreţia urinară a calciului tinde să crească dacă sodiul din dietă este crescut şi scade dacă aportul de sodiu este scăzut sau volumul lichidului extracelular (LEC) este redus. Reabsorbţia calciului în porţiunea ascendentă corticală a ansei Henle şi în tubul distal este stimulată de PTH pe calea cAMP. Caracteristicile procesului de transport nu au fost încă stabilite (transport activ sau difuzie dependentă de voltaj). În tubul distal 10% din calciul filtrat este reabsorbit prin transport activ. Calcitonina (CT) creşte de asemenea reabsorbţia tubulară a calciului, dar în doze farmacologice CT are un efect opus şi creşte excreţia urinară a calciului. Nu este sigur că metaboliţii vitaminei D, în doze fiziologice, au efecte importante pe reabsorbţia tubulară a calciului.

Administrarea de bicarbonaţi creşte reabsorbţia tubulară a calciului (vezi sindromul lapte-alcaline). Acidoza, pe de altă parte, reduce reabsorbţia tubulară a calciului şi tinde să crească clearanceul renal al calciului. Reabsorbţia tubulară a calciului este de asemenea scăzută de administrarea de glucoză, aminoacizi sau proteine, probabil din cauza hiperinsulinemiei pe care acestea o produc. Alţi factori care diminuă reabsorbţia tubulară a calciului sînt furosemidul şi sulfaţii (tabelul 36. III). Furosemidul acţionează la nivelul porţiunii ascendente a ansei Henle, în timp ce sulfaţii complexează calciul în tubii renali.

Tabelul 36.III

Factorii care modifică transportul tubular al calciului

Stimulare	Inhibiţie
PTH	Hipercalcemie
Alcaloză metabolică	Depleţie cronică de fosfaţi
Contracţia volumului LEC	Acidoză metabolică cronică
Diuretice tiazidice	Expansiunea volumului LEC
Amilorid	Administrarea de glucoză, insulină
	Furosemid
	Acid etacrinic
	Hipermagneziemie

Acţiunile renale ale PTH sînt rapide, apar la cîteva minute de la stimularea hormonală şi dispar la fel de repede dacă stimularea hormonală încetează.

Aceste modificări rapide ale funcției tubulare afectează însă relativ lent concentrația serică a calciului, deoarece modificările în plus sau în minus ale reabsorbției tubulare a calciului sînt mici în comparație cu fluxurile scheletice și cu mărimea pool-ului miscibil al calciului.

Excreția renală a fosfaților

O serie de factori influențează clearance-ul (Cl) renal al fosfaților (tabelul 36.IV).

Tabelul 36.IV

Factori care influențează clearence-ul renal al fosfaților

Clearence crescut (inhibă reabsorbția tubulară)	Clearence scăzut (cresc reabsorbția tubulară)
Diete hiperfosfatice PTH Hormoni sexuali Glucocorticoizi Hipervolemie Acidoză metabolică cronică Creșterea p CO_2	Diete hipofosfatice GH, insulină Hipocalcemie EHPD (etidronat)

PTH inhibă reabsorbția fosfaților printr-un mecanism dependent de cAMP, în tubul proximal (unde se reabsorb 60–70% din fosfații filtrați) în tubul contort distal (unde se reabsorb 10% din fosfații filtrați) și probabil în tubul colector. Efectele hormonilor sexuali pe Cl renal al fosforului se reflectă în:

— scăderea la pubertate a fosforemiilor crescute, caracteristice copilăriei,

— creșterea fosforemiei după menopauză sau castrare, la ambele sexe.

Glucocorticoizii cresc semnificativ Cl renal al fosfaților și sînt responsabili de ritmul circadian al Cl renal al fosfaților și al fosforemiei.

Hipocalcemia scade Cl renal al fosfaților.

Efectele 1,25-$(OH)_2$-D pe Cl renal al fosfaților sînt probabil mediate de influența vitaminei asupra calcemiei.

Variațiile absorbției fosfaților induse de dietă sînt în mod normal compensate de variații ale excreției renale a fosfaților, astfel încît conținutul în fosfor al organismului să rămînă constant. Aceste modificări ale excreției renale a fosforului sînt în parte datorate modificărilor concentrației fosforului din filtratul glomerular. De exemplu, creșterea fosforemiei produce scăderea reabsorbției tubulare a fosforului. Această importantă adaptare a funcției tubulare minimalizează modificările fosforemiei induse de dietă. Această adaptare care se produce în tubii proximali și distali, nu este dependentă de variațiile PTH sau ale 1,25-$(OH)_2$-D, părînd să fie o proprietate renală intrinsecă.

Osul

Osul este un ţesut cu activitate metabolică continuă. Această activitate are două aspecte legate de cele două roluri ale oaselor, structural şi depozit de minerale. Homeostazia scheletică este procesul de reînnoire şi remodelare osoasă necesară pentru menţinerea integrităţii scheletului. Osul participă şi în homeostazia minerală sistemică prin furnizarea de minerale necesare organismului pentru a răspunde la diverşi stimuli. În unele circumstanţe (boala Paget) există anomalii evidente ale homeostaziei scheletice fără influenţarea homeostaziei minerale sistemice; în alte circumstanţe (deficitul de vitamină D) sînt profund şi interdependent afectate ambele homeostazii.

Remodelarea osoasă normală este un proces coordonat şi cuplat care nu produce modificări nete ale balanţei scheletice sau minerale sistemice. Termenul „cuplare'' semnifică ordonarea secvenţei evenimentelor ce constituie procesul de remodelare (fig. 36.14).

În condiţiile unei balanţe calcice echilibrate, la adulţii normali, aproximativ 300 mg calciu/zi sînt rezorbite din oase, aceeaşi cantitate fiind depozitată în fiecare zi. Aceste fluxuri calcice relativ mici sînt consecinţa procesului de remodelare şi ele trebuie deosebite conceptual de fluxurile calcice mult mai mari şi mai rapide care se fac între compartimentul plasmatic şi pool-ul miscibil al osului. Studii de kinetică a calciului radioactiv au demonstrat că:

— aceste fluxuri în dublu sens reprezintă 30—40 g calciu/zi;

— efluxul de calciu din os se produce din aceeaşi arie scheletică, adiacentă suprafeţei osoase şi osteocitelor; transferul calciului în şi din os este mai rapid în osul trabecular decît în cel cortical, în parte datorită raportului suprafaţă/volum mai mare.

— aceste procese de schimb apar atît de repede încît calciul sanguin formează o unitate funcţională cu pool-ul miscibil al osului; din aceste punct de vedere noţiunea de „calciu total în LEC'' nu este operaţională.

Schimbul de calciu şi fosfor între plasmă şi os implică numai un proces de substituţie, fără modificări nete, în plus sau în minus, ale pool-ul mineral osos.

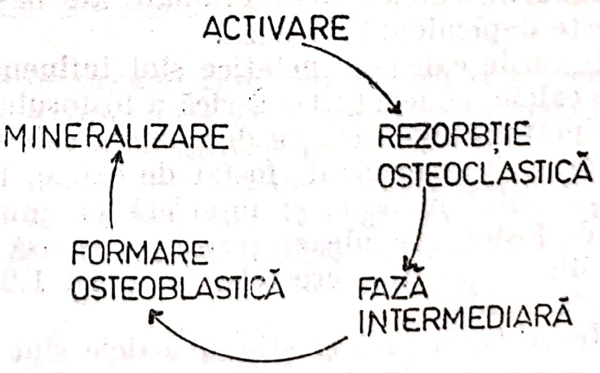


Fig. 36.14. — Secvenţa evenimentelor în remodelarea osoasă normală.

Procesele celulare responsabile de influxul şi efluxul calciului osos nu sînt încă precizate. Celulele care acoperă suprafeţele osoase mature apar dispuse discontinuu la microscopul electronic, iar accesul moleculelor mari la suprafaţa osului este foarte rapid după administrarea lor intravenoasă. Aceste observații sugerează că preluarea calciului de către osul matur mineralizat ar putea fi guvernată mai ales de fenomene fizico-chimice, decît de transportul celular al calciului. Faptul că influxul scheletic al calciului depinde linear de concentrația serică a calciului (la concentrații totale > 11 mg/dl $= 2{,}75$ mmol/l) susține această posibilitate. Pe de altă parte, mineralizarea, efluxul calciului din os, ca și celelalte evenimente ale remodelării necesită activitate celulară, ceea ce face ca ipoteza fizicochimică să reprezinte un punct de vedere prea simplist (Rosenblatt, 1985).

Aceste procese osoase sînt influențate de nivelele circulante ale PTH (tabelul 36.V) și $1{,}25\text{-(OH)}_2\text{-D}$, amîndoi hormonii crescînd rezorbția osoasă și efluxul de calciu din oase. Efectele lor sînt sinergice și amîndoi sînt necesari pentru menținerea unei rate normale a efluxului calcic din oase.

Tabelul 36.V

Răspunsul bifazic al osului la stimularea cu PTH

	Răspuns precoce	Răspuns tardiv
Debut	Minute	Ore-zile
Celule afectate	Osteocite și osteoclaste	Preosteoclaste
Efect major	Mobilizarea mineralelor	Rezorbție osoasă, formarea unor pooluri noi de celule osoase
Rezorbția matricei	Redusă	Importantă
Dependența de PTH	Necesară	Nu este obligatorie
Mărimea răspunsului	Limitată	Potențial nelimitată

PTH și $1{,}25\ (\text{OH})_2\text{-D}$ stimulează și influxul calcic în oase, cel puțin în parte prin menținerea unui produs ionic normal în plasmă. Acești hormoni stimulează și formarea osoasă (și deci și mineralizarea), probabil indirect (vezi capitolul: Formarea osoasă). În concluzie PTH și $1{,}25(\text{OH})_2\text{-D}$ stimulează direct sau indirect, ambele faze ale remodelării cît și fluxurile calcice bidirecționale ale oaselor. Balanța dintre aceste efecte este dependentă de doză.

Fluxurile calcice scheletice sînt influențate și de alți factori: deficitul de calciu, concentrația serică a fosforului, calcitonina.

Hiperfosfatemia crește depunerea calciului în schelet, în parte datorită formării sărurilor de fosfat de calciu. Depleția de fosfați scade influxul calciului în oase, și interferă cu mineralizarea osoasă. Depleția severă de fosfați stimulează rezorbția osoasă și efluxul calcic, prin efecte osoase directe și prin creșterea sintezei $1{,}25(\text{OH})_2\text{-D}$ (vezi capitolul: Hipofosfatemiile).

Rezorbția osoasă și efluxul calcic sînt inhibate de calcitonină, iar administrarea acestui hormon produce hipocalcemie tranzitorie la indivizii cu turnover osos crescut (la copii, după imobilizare, boală Paget, hiperparatiroidism, unele cancere). Totuși, la adulții normali, CT are efecte minore asupra calcemiei, deși inhibitori mai potenți ai efluxului calcic osos (mitramicina) produc hipocalcemie importantă în cîteva ore.

Absorbţia şi excreţia calciului sînt procese atît de lente în comparaţie cu redistribuţia internă a calciului, încît alterările Cl renal al calciului sau ale absorbţiei intestinale a calciului modifică lent calcemia, în zile sau săptămîni. În contrast, modificările fluxurilor calcice scheletice modifică calcemia în ore.

Reglarea endocrină a concentraţiei calciului şi fosforului în lichidul extracelular (homeostazia minerală)

Un sistem endocrin complex menţine homeostazia calciului, fosforului şi magneziului la toate vertebratele. Acest sistem implică interacţiunea dintre 2 hormoni polipeptidici, hormonul paratiroidian (PTH) şi calcitonina (CT), şi un hormon sterolic, 1,25-dihidroxicolecalciferolul 1,25$(OH)_2$-D. Aceşti 3 hormoni reglează intrarea şi ieşirea mineralelor din compartimentul extracelular prin acţiunile lor asupra intestinului, rinichiului şi osului (tabelul 36.VI).

Tabelul 36.VI

Hormonii calcitropi şi acţiunile lor

	Oase	Rinichi	Intestin
PTH	Stimulează rezorbţia calciului şi fosfaţilor	Stimulează reabsorbţia calciului Stimulează conversia 25-OH-D în 1,25$(OH)_2$-D Inhibă reabsorbţia fosfaţilor Inhibă reabsorbţia bicarbonaţilor	Nu are efecte directe
CT	Inhibă rezorbţia calciului şi fosfaţilor	Inhibă reabsorbţia calciului şi fosfaţilor	Nu are efecte directe
Vitamina D	Menţine sistemul de transport al calciului	Inhibă reabsorbţia calciului	Stimulează absorbţia calciului şi fosfaţilor

Celulele ţintă ale acestor organe funcţionează ca o barieră între lichidul din compartimentul extracelular şi lumenul intestinal, lumenul tubular renal şi compartimentul fluid al osului (fig. 36.13).

Menţinerea în limite foarte strînse a concentraţiei calciului ionizat în plasmă este aspectul central al homeostaziei minerale (fig. 36.15).

La om, glandele paratiroide ocupă poziţia principală în reglarea acestui proces. Deşi secreţia CT de către celulele C din tiroidă este de asemenea reglată de calciul ionizat, CT nu funcţionează ca un reglator al conţinutului mineral al plasmei. PTH reglează calcemia prin acţiunile sale directe pe transportul mineral la nivelul oaselor şi rinichilor, şi prin acţiuni secundare pe transportul mineral la nivelul intestinului, mediate direct de 1,25$(OH)_2$-D.

În absenţa PTH, calcemia poate fi menţinută la valori de 1,25—1,5 mmol/l (5—6 mg/dl) prin combinarea unei reabsorbţii tubulare aproape complete cu influxul net al calciului din oase și intestin în pool-ul central (miscibil cu LEC). Fără PTH, hipofosforemia sau hipocalcemia singure pot stimula producerea 1,25$(OH)_2$-D numai la valori modeste; totuși, cînd paratiroidele funcționează normal, efectele directe ale calcemiei sau fosforemiei pe 1-α-hidroxilaza renală sînt relativ neimportante.

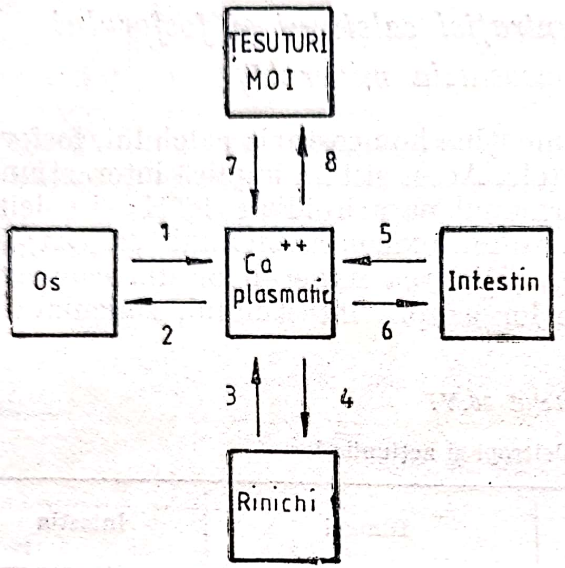


Fig. 36.15. — Compartimentele și fluxurile ionice implicate în homeostazia calciului:
(1) creșterea fluxului de Ca din os în singe, produsă de factori osteolitici și metastaze osteolitice; (2) creșterea fluxului de Ca din singe în os (ex. osteitis fibrosa pe cale de vindecare, metastaze osteoblastice); (3) scăderea reabsorbției renale a Ca prin deficit de PTH; (4) scăderea excreției renale a Ca, funțională (ex. PTH, tiazidice) sau ca urmare a insuficienței renale; (5) creșterea absorbției intestinale a Ca; (6) scăderea absorbției intestinale a Ca prin deficit de vitamină D; (7) creșterea fluxului de Ca din țesuturile moi în sînge (posibilitatea teoretică nedovedită). (8) creșterea depunerii de Ca în țesuturile moi (ex. hiperfosfatemia).

În condiții normale, scăderea concentrației serice a calciului ionizat determină imediat o creștere a secreției de PTH. Dacă situația calcipenică persistă mai mult de 1—2 zile (eventual hiperparatiroidism secundar și hiperplazie paratiroidiană) răspunsul osos devine progresiv mai important, pe măsură ce numărul și activitatea osteoclastelor crește (tabelul 36.V.). Creșterea numărului de osteoclaste este consecința directă a stimulării prelungite prin PTH, 1,25-$(OH)_2$-D sau ambele. Altă consecință a hiperparatiroidismului secundar prelungit este creșterea Cl renal al fosfaților. Deși PTH mobilizează fosfații din oase în plasmă, această acțiune este mai mult decît compensată de efectul fosfaturic al PTH, cu producerea unei calcemii normale dar a unei fosforemii scăzute.

PTH și hipofosforemia stimulează individual 1α hidroxilaza renală; după aproximativ 24 ore, concentrațiile serice ale 1,25-$(OH)_2$-D încep să crească. 1,25-$(OH)_2$-D nu numai că acționează sinergic cu PTH pentru a crește numărul și activitatea osteoclastelor, dar independent de PTH, crește absorbția intestinală a calciului de la valori bazale de 25% la un maximum de 75%.

Răspunsul la hipercalcemie este în mare măsură inversul răspunsurilor la hipocalcemie.

În timp ce scheletul reprezintă tamponul balanței minerale în situații hipocalcemice, modificările excreției urinare tamponează mare parte din dezechilibrele hipercalcemice. O mică creștere a calciului ionizat plasmatic determină supresia secreției PTH cu creșterea consecutivă a Cl renal al calciului. Supresia PTH conduce la scăderea Cl renal al fosfaților și creșterea fosforemiei. PTH scăzut și hiperfosforemia determină inhibiția producerii 1,25-(OH)-D și deci scăderea absorbției intestinale a calciului. Hipercalcemia determină şi creşterea secreţiei CT, dar CT nu are o contribuţie importantă în răspunsul la hipercalcemie, cu excepţia situaţiilor în care hipercalcemia este consecinţa hiperactivităţii osteoclastice.

Concentraţia fosfaţilor în LEC este mai puţin riguros controlată, în comparaţie cu calciul. Nu se cunoaşte nici un hormon care să îndeplinească acest rol în mod primar. Determinanţii majori ai concentraţiei plasmatice a fosfaţilor sînt pragul excreţiei renale şi concentraţia lor în filtratul glomerular. Lipsa aportului de fosfaţi nu determină un răspuns imediat, dar după cîteva zile fosforemia scade, determinînd creşterea producerii de vitamină D. Aceasta creşte absorbţia intestinală a calciului, creşte calcemia care inhibă PTH. Această supresie derivată a PTH scade Cl renal al fosfaţilor şi creşte Cl renal al calciului. Cl renal al fosfaţilor scade şi independent de PTH, prin mecanisme renale de autoreglare. Deci, deşi fosforemia nu este reglată cu rapiditate şi în limite strînse, aşa cum este calcemia, pool-ul de fosfaţi al organismului este conservat cu aviditate. Situaţiile de aport (excesiv de fosfaţi sînt rare, iar excesul este îndepărtat de rinichi (vezi capitolul Hiperfosfatemia).

Capitalul de magneziu şi funcţiile magneziului

Mg este al 4-lea cation, ca abundenţă, din compoziţia organismului (după Na, K şi Ca) şi al 3-lea cation intracelular (după Ca). Un organism adult conţine aproximativ 25 g (1000 mmol) de Mg din care 50—60% în oase şi 20% în muşchi. Din cei 1000 mmol numai 1% este Mg extracelular.

Numai 30% din Mg osos şi 20—30% din cel muscular este liber sau aflat într-un pool interşanjabil. La nivelul osului Mg are un rol structural intrînd în compoziţia coroanei hidratante a cristalelor de hidroxiapatită, în timp ce în muşchi Mg este legat de lipoproteine, nucleoproteine, RNA şi ATP.

Concentraţia serică normală a Mg este de 0,8—1,05 mmol/l (1,6—2,1 mEq/l), din care aproximativ 1/4—1/3 este legată de proteine. Deci, spre deosebire de Ca^{+2}, modificările proteinelor plasmatice au un efect mult mai redus asupra magneziemiei decît asupra calcemiei.

În tabelul 36.VII sînt prezentate concentraţiile Mg în cîteva ţesuturi.

Tabelul 36.VII

Concentraţii tisulare normale ale Mg

	Media ± 1 SD	Media ± 1 SD
Mg seric	0,78 ± 0,04 mmol/l	1,56 ± 0,08 mEq/l
Mg ultrafiltrabil	0,575 ± 0,04 mmol/l	1,15 ± 0,08 mEq/l
Mg eritrocitar	2,3 ± 0,17 mmol/l	4,60 ± 0,34 mEq/l
Mg muscular	37,8 ± 4,3 mmol/l	75,6 ± 8,6 mEq/l
Mg trabecular	200,5 ± 21 mmol/l	401 ± 42 mEq/kg

Mg este o componentă esențială a 300 enzime diferite, fiind necesar pentru :

— permeabilitatea membranelor ;
— excitabilitatea neuromusculară ;
— sinteza proteinelor, acizilor nucleici și a lipidelor ;
— contracția musculară.

De o importanță particulară este participarea Mg (cofactor) în toate reacțiile de transfosforilare dependente de ATP, astfel încît Mg este implicat în metabolismul energetic.

Aportul de Mg printr-o alimentație normală este de aproximativ 300 mg/zi, numai 40% fiind absorbit la nivelul intestinului subțire (mai ales distal). Acest proces este stimulat într-o oarecare măsură de vitamina D.

Absorbția netă a Mg este balansată, la echilibru, de excreția renală, care reflectă filtrarea a 65—75% (Mg nelegat de proteine), urmată de reabsorbția tubulară a aproximativ 95%.

Factorii care reglează reabsorbția tubulară a Mg nu sînt bine definiți, dar includ : excreția Na și Ca, PTH, volumul extracelular, alcoolul și diureticele.

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC-MAGNEZIC
(tulburările homeostaziei minerale)

Hipercalcemia

Hipercalcemia este o tulburare metabolică ce pune numeroase probleme de diagnostic și tratament. Spectrul clinic este foarte larg, de la o anomalie biochimică asimptomatică pînă la o mare urgență medicală.

Hipercalcemia reprezintă un dezechilibru între fluxurile calcice de intrare și respectiv de ieșire din lichidul extracelular. Din reprezentarea schematică a mecanismelor implicate în homeostazia calciului (fig. 36.15) hipercalcemia este determinată de mecanismele 1, 4, 5, 7.

Cauze de hipercalcemie
(tabelul 36.VIII)

Tumori maligne

Aproximativ 10—20% din bolnavii cu tumori maligne dezvoltă hipercalcemie în cursul bolii, incidența ajungînd la 50% la femeile cu neoplasm metastatic de sîn (tabelul 36.VIII).

Creșterea resorbției osoase este calea finală comună a hipercalcemiei tumorale. Dacă rolul metastazelor osoase a fost recunoscut de multă vreme și este ușor de înțeles, observația că unii bolnavi cu tumori maligne dezvoltă hipercalcemie în absența metastazelor osoase a ridicat posibilitatea producerii de către tumori a unor factori osteolitici tumorali (tabelul 36.IX). În 80% din hipercalcemia neoplazică mecanismul constă în

Tabelul 36.VIII

Cauze de hipercalcemie

I. Tumori maligne
  — Cu metastaze osoase
  — Fără metastaze osoase; mecanism prin: PTH ectopic, PGE_2, factorul de activare osteoclastică (OAF), steroli osteolitici, limfotoxine
  — frecvenţă (descrescătoare): carcinom pulmonar, carcinom mamar, mielom multiplu, carcinom în sfera ORL, carcinom esofagian, carcinom renal, carcinom ovarian, carcinom de col uterin, carcinom hepatic, limfom limfocitar, carcinom de colon, carcinom pancreatic, carcinom tiroidian, carcinom uterin, carcinom vezică urinară, carcinom cutanat.

II. Hiperparatiroidism primar
  Adenom, hiperplazie, carcinom
  Neoplazie endocrină multiplă tip I (cu tumori hipofizare şi pancreatice)
  Neoplazie endocrină multiplă tip II (cu feocromacitom şi carcinom medular tiroidian)

III. Hipercalcemia hipocalciurică familială

IV. Alte boli endocrine
  Hipertiroidism, acromegalie, feocromacitom, insuficienţă suprarenală acută

V. Boli granulomatoase:
  Sarcoidoză, tuberculoză, berilioză, histoplasmoză.

VI. Intoxicaţii vitaminice
  Vitamina D, vitamina A

VII. Imobilizare

VIII. Insuficienţă renală
  Faza poliurică a IRA (mai ales secundară rabdomiolizei)
  Insuficienţa renală cronică

IX. Alte cauze
  Diuretice clorotiazidice
  Ingestia de litiu
  Diete de hiperalimentare
  Sindromul lapte-alcaline
  Hipercalcemia idiopatică a nou-născutului

Tabelul 36.IX

Mecanismele hipercalcemiei din tumorile maligne

	Tipuri de tumori	Mediatori
Tumori maligne cu metastaze osoase	Mielom, limfom, carcinom mamar, alte	— Limfokine (OAF): Interleukina 1 (Il-1) TNF α (caşectina) TNF β (limfotoxina) — Prostaglandine PGE_2 — Rezorbţie directă prin celulele tumorale
Tumori maligne fără metastaze osoase	Carcinom renal, pulmonar (scuamos), de col uterin, sfera ORL, esofag, pancreas, alte	PTH RP
Hiperparatiroidism primar coexistent	Toate tipurile	PTH

producerea de către tumori a unui peptid înrudit cu PTH (PTH-RP) care are următoarele proprietăţi (Broadus 1988) : greutatea moleculară mai mare (16 000 D, 141 aminoacizi) ; activitatea rezorbtivă este mai mare decît a PTH ; stimulează activitatea vitaminei D în rinichi şi deci reabsorbţia calciului ; este exprimat şi în ţesuturile normale, gena sa fiind localizată pe alt cromozon decît cea a PTH ; deşi similar cu PTH în porţiunea N-terminală, dozarea sa nu interferă cu antiserurile anti PTH.

Alteori rezorbţia osoasă este consecinţa secreţiei de către tumori a prostaglandinelor din familia PGE$_2$. Se consideră că acest mecanism este responsabil de mai puţin de 10% din hipercalcemiile tumorale maligne.

În cazul metastazelor osoase osteolitice rezorbţia osoasă este produsă de OAF secretat de tumoră (mielom) sau ipotetic prin acţiunea directă a celulelor tumorale. Cercetări recente conturează OAF ca o familie ai cărei componenţi au început să fie identificaţi (limfotoxina în mielomul multiplu).

Prezenţa hipercalcemiei la un bolnav cu tumoră malignă nu înseamnă neapărat că hipercalcemia este în legătură cu tumora ca atare. O atenţie specială trebuie acordată prezenţei simultane a unui adenom paratiroidian, pentru că aproximativ 30% din bolnavii cu hiperparatiroidism primar pot dezvolta cancer în alte organe înainte, în timpul sau după descoperirea adenomului paratiroidian.

Hiperparatiroidism primar

Această afecţiune determină hipercalcemie moderată sau severă şi este a doua cauză de hipercalcemie, după tumorile maligne.

Hiperparatiroidismul primar este produs de : adenom paratiroidian unic (80%) ; hiperplazie primară a celor 4 glande, adesea asociată cu sindroamele MEN (I şi II) (10–15%) ; carcinom paratiroidian (0,1 – 3%).

Manifestările biochimice ale hiperparatiroidismului primar sînt : hipercalcemia, valori paradoxal normale sau crescute ale PTH în sînge, hipofosfatemie, fosfaturie, hipercalciurie, creşterea excreţiei urinare a cAMP, acidoză hipercloremică, raport seric Cl/P crescut etc.

La unii bolnavi cu hiperparatiroidism primar calcemia poate fi normală, entitate denumită „hiperparatiroidism primar normocalcemic” (vezi mai sus).

La o parte din bolnavii cu hiperparatiroidism primar concentraţiile serice ale fosforului sînt normale, situaţie atribuită unei prelevări incorecte a sîngelui.

Evaluarea calciuriei la bolnavii cu hiperparatiroidism primar trebuie să ţină cont de nivelul funcţiei renale, pentru că insuficienţa renală este însoţită de hipocalciurie. Se consideră că hiperparatiroidismul primar cu funcţie renală normală este singura cauză de hipercalcemie în care excreţia calciului este normală sau uşor crescută.

În ciuda diferenţelor anatomopatologice, mecanismele fiziopatologice ale hiperparatiroidismului primar sînt similare :

1. „Set-point"-ul calciului ridicat : sînt necesare valori mai mari ale calcemiei pentru a supresa paratiroidele ; se explică astfel valorile normale ale PTH-RIA în unele cazuri.

2. Creşterea masei ţesutului paratiroidian.

Mecanismele fiziopatologice ale hipercalcemiei sînt :

1. Creşterea rezorbţiei osoase, 2. Stimularea reabsorbţiei tubulare a calciului, 3. Creşterea absorbţiei intestinale a calciului prin stimularea formării metaboliţilor activi ai vitaminei D în rinichi.

Hipercalcemia hipocalciurică familială

Hipercalcemia hipocalciurică familială este o boală ereditară descrisă recent şi care pune probleme de diagnostic diferenţial cu hiperparatiroidismul. Ca şi hiperparatiroidismul primar, în hipercalcemia hipocalciurică familială calcemia şi nivelele serice ale PTH sînt crescute, dar mai mici decît în hiperparatiroidism, la calcemii comparabile. Alte aspecte caracteristice sînt hipermagneziemia şi hipocalciuria (2,5 mmol = = 100 mg/24 ore). Boala apare adesea în prima decadă de viaţă şi se transmite autosomal dominant cu penetraţie de 100%. Cu excepţia hipercalcemiei neonatale severe, boala are o evoluţie complet benignă.

Fiziopatologia acestei afecţiuni nu este încă elucidată ; s-a sugerat insensibilitatea tisulară la calciu, în mod asemănător cu efectele litiului. Din punct de vedere histologic glandele paratiroide sînt normale.

Alte boli endocrine

Hipertiroidism. Incidenţa hipercalcemiei la bolnavii hipertiroidieni variază în limite largi (2—50%), iar aspectele întîlnite sînt :

— reducerea absorbţiei intestinale a calciului ;
— hipercalciurie ;
— hipercalcemie.

O parte din această variabilitate a incidenţei este neexcluderea hiperparatiroidismului primar coexistent. Hipercalcemia nu trebuie atribuită hipertiroidismului dacă valorile calcemiei nu se normalizează după tratament antitiroidian.

Hipercalcemia este de obicei uşoară, dar în rarele situaţii cînd apare hipercalcemie severă simptomele acesteia (constipaţie, anorexie, lentoare a ideaţiei) pot masca simptomatologia hipertiroidismului.

Mecanismul hipercalcemiei este creşterea rezorbţiei osoase prin efectul direct al excesului de hormoni tiroidieni. Pentru că propanololul în doze mari (320 mg/zi oral) normalizează rapid valorile calcemiei s-a sugerat un rol pentru catecolaminele β adrenergice.

Acromegalie. Hipercalcemia discretă este frecventă în acromegalie şi apare probabil prin creşterea absorbţiei intestinale şi a rezorbţiei osoase, mediate de concentraţiile crescute ale 1,25-$(OH)_2$-D. Hipercalcemia poate fi datorată şi hiperplaziei paratiroidelor în cadrul sindroamelor MEN.

Feocromocitom. Hipercalcemia este datorată de obicei asocierii cu hiperparatiroidismul primar în sindromul MEN II-a. Hipercalcemia care apare în afara acestei situaţii este modestă şi se normalizează după rezecţia tumorii.

Insuficienţa suprarenală acută. Concentraţii serice crescute ale calciului total au fost observate la 25% din bolnavi, şi au fost atribuite hemoconcentraţiei, hiponatremiei şi creşterii complexării calciului cu acizi organici. Ulterior s-a observat scăderea Cl renal al calciului (datorită scăderii volumului LEC) şi creşterea influxului de calciu din oase în LEC.

Boli granulomatoase

Incidenţa hipercalcemiei în sarcoidoză este de aproximativ 17% şi apare mai frecvent în formele cronice şi diseminate ale bolii, afectarea osoasă directă nefiind obligatorie.

Devierile de la normal ale mecanismelor care concură la menţinerea homeostaziei calciului, în ordine descrescătoare a frecvenţei sînt:
— creşterea absorbţiei intestinale a calciului;
— creşterea excreţiei urinare a calciului;
— hipercalcemie.

Mecanismul producerii acestor modificări a fost neclar pînă de curînd, cînd s-a demonstrat că ţesutul granulomatos are proprietatea de a hidroxila 25-OH-D în 1,25-$(OH)_2$-D (Adams, 1985). Se explică astfel de ce bolnavii cu sarcoidoză fac hipercalcemie după expunerea la soare şi de ce făceau fenomene de intoxicaţie după administrarea unor doze mici de vitamină D.

Intoxicaţii vitaminice

Hipervitaminoza D. Produce hipercalcemie hiperabsorbtivă de lungă durată, avînd în vedere că vitamina D este liposolubilă şi poate fi depozitată în ţesutul adipos. Introducerea preparatelor comerciale cu 1,25-$(OH)_2$-D_3, forma finală activă a hormonului, a făcut să crească frecvenţa acestei intoxicaţii. Aceasta apare de obicei după 2—3 luni de tratament şi cu atît mai precoce cu cît doza iniţială a fost mai mare. Este deci prudentă începerea terapiei cu doze mici, 0,25—0,50 µg/zi şi controlul ei prin dozarea fosfatazei alcaline (reducerea dozei cînd activitatea enzimei se normalizează).

Mecanismele hipercalcemiei sînt creşterea absorbţiei intestinale a calciului şi creşterea rezorbţiei osoase.

Hipervitaminoza A. Hipercalcemia apare la cei care consumă mai mult de 75 000 UI/zi (pentru tratamentul acneei), cantităţi suficiente pentru a determina creşterea rezorbţiei osoase. Calcificările periostale sînt caracteristice, iar prezenţa lor sugerează diagnosticul.

Insuficienţa renală

Insuficienţa renală acută. Hipercalcemia poate apărea în faza oligurică (14%) dar mai ales în faza poliurică a IRA. 75% din bolnavii care fac hipercalcemie au IRA secundară rabdomiolizei. Se acceptă în general că mecanismul hipercalcemiei este remobilizarea în LEC a calciului depozitat anterior în muşchii lezaţi. S-a atribuit un rol şi eliberării vitaminei D din muşchii lezaţi.

Insuficienţa renală cronică. Hipercalcemia spontană şi persistentă este observată ocazional la bolnavii cu hiperparatiroidism secundar sever, sau după iniţierea hemodializei; în această ultimă situaţie hipercalcemia este de obicei tranzitorie.

Hipercalcemie persistentă mai poate apărea la bolnavii dializaţi care au osteomalacie pură cu turnover scăzut, fără osteitis fibrosa şi care au PTH seric normal sau scăzut.

Bolnavii cu IRC pot face hipercalcemie după folosirea de antiacide (ce conţin săruri de Al), după ingestia de cantităţi mari de carbonat de calciu, sau după administrarea de diuretice tiazidice şi preparate de vitamină D.

Imobilizarea

Imobilizarea prelungită este considerată o cauză rară de hipercalcemie. Hipercalcemia este de obicei modestă, dar poate fi severă şi să producă chiar criză hipercalcemică. Hipercalcemia apare de obicei după cîteva săptămîni de imobilizare, în diferite situaţii: fracturi unice sau multiple, cvadriplegie, arsuri extensive etc.

Imobilizarea determină creşterea raportului rezorbţie/formare osoasă. Indivizii la care turnoverul osos este crescut (adolescenţi, boală Paget) au riscul cel mai crescut de a face hipercalcemie după imobilizare. Excesul de calciu eliberat din oase este eliminat prin urină; hipercalciuria poate produce litiază renourinară, cu obstrucţie şi degradarea funcţiei renale. Diminuarea funcţiei renale determină reducerea excreţiei calciului şi hipercalcemie.

Prin urmare mecanismul central al hipercalcemiei de imobilizare este creşterea rezorbţiei osoase.

Mediatorul rezorbţiei osoase nu este PTH sau $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ (valorile serice sînt scăzute ca şi eliminarea urinară de cAMP), responsabil fiind un factor încă neidentificat.

Hipercalcemia idiopatică a nou-născutului

Acest sindrom rar este caracterizat prin hipercalcemie şi tulburări de creştere şi dezvoltare: mandibulă hipoplazică, urechi jos implantate, stenoză aortică supravalvulară, retard mental, scolioză, anomalii dentare, mameloane supranumerare. Hipercalcemia produce constipaţie şi hipotonie, iar în forme severe conduce la nefrocalcinoză şi uremie. Cei afectaţi care supravieţuiesc perioadei neonatale devin normocalcemici. Deşi patogenia este necunoscută, se presupune că la cei afectaţi există o sensibilitate exagerată la acţiunile vitaminei D.

Medicamente

Diureticele tiazidice. Tratamentul cu diuretice tiazidice poate produce hipercalcemie prin mai multe mecanisme. La indivizii cu homeostazie minerală normală, creşterea tranzitorie a calcemiei totale (secundară hemoconcentraţiei) poate apărea în primele zile de tratament. Se poate considera că la subiecţi normali tiazidicele nu produc aproape niciodată hipercalcemie ionică susţinută. Spre deosebire de alte diuretice, cele tiazidice cresc reabsorbţia renală a calciului.

Diureticele tiazidice pot produce hipercalcemie şi prin mecanisme extrarenale: potenţarea acţiunii PTH asupra osului ca şi un efect direct al tiazidicelor asupra osului (osteoliză osteocitară).

Dacă hipercalcemia persistă mai mult de o lună de la întreruperea tiazidicelor, trebuie căutată altă cauză de hipercalcemie (exemplu hiperparatirodism primar).

Sindromul lapte-alcaline (sindrom Burnett). Sindromul era întîlnit la bolnavii cu ulcer duodenal care consumau cantităţi crescute de lapte şi alcaline absorbabile (bicarbonat de sodiu). Prin această combinaţie absorbţia intestinală a calciului era crescută, iar pH bazic favorizează depunerea sărurilor de calciu în ţesuturi: litiază renală, nefrocalcinoză, keratopatie în bandă.

Astăzi acest sindrom este rar întîlnit pentru că preparatele antiacide nu mai conţin alcaline absorbabile; o excepţie ar putea constitui bolnavii cu manifestări psihiatrice care ingeră cantităţi mari de carbonat de calciu (sindromul Münchausen).

Ingestia de litiu. Litiul, utilizat în tratamentul unor boli psihiatrice, poate produce hipercalcemie. Mecanismul este necunoscut, dar s-a sugerat că litiul modifică sensibilitatea tisulară (inclusiv a glandelor paratiroide) la calciu. Consecinţa unui astfel de efect ar fi creşterea set-point-ului pentru supresia secreţiei PTH, producîndu-se hiperparatiroidism primar de intensitate moderată şi reversibil.

Consecinţele hipercalcemiei

Hipercalcemia are efecte adverse asupra funcţiei tuturor organelor, severitatea semnelor şi simptomelor (tabelul 36.X) produse fiind în funcţie de gradul şi rapiditatea instalării hipercalcemiei. Astfel 10% dintre indivizii cu hipercalcemie sînt asimptomatici iar la mulţi dintre cei care au hipercalcemie cronică moderată simptomele sînt nespecifice şi de obicei atribuite nevrozei.

Tabelul 36.X

Semne, simptome şi complicaţii ale hipercalcemiei
(sursa : Massry şi Kaptein)

Generale :	slăbiciune, oboseală, astenie fizică
Neuropsihiatrice :	scăderea capacităţii de concentrare, a memoriei, cefalee, ameţeli, letargie, dezorientare, confuzie, depresie, iritabilitate, paranoia, halucinaţii, ataxie, tulburări de vorbire, tulburări vizuale, surditate, prurit, retard mental (nou născuţi), comă
Neuromusculare şi osteoarticulare :	hiporeflexie sau areflexie, hipotonie, mialgii, deficit de forţă musculară, artralgii, exudat articular, dureri osoase, nanism (nou-născuţi)
Gastrointestinale :	anorexie, sete, polidipsie, greaţă, vomă, constipaţie, dureri abdominale, scădere ponderală, pancreatită acută, ulcer, dilataţie gastrică acută
Renale :	poliurie, nefrocalcinoză, litiază, nefrită interstiţială, IRA, IRC
Cardiovasculare :	HTA, bradicardie, bloc AV grad I, calcificări vasculare
Calcificări metastatice :	keratopatie în bandă, sindrom de ochi roşu, calcificări conjunctivale, nefrocalcinoză, calcificări vasculare, prurit

Efectele pe rinichi. Hipercalcemia produce o serie de anomalii funcţionale şi structurale ale rinichilor (tabelul 36.XI), care au fost grupate sub denumirea „nefropatie hipercalcemică".

Tabelul 36.XI

Manifestări ale nefropatiei hipercalcemice

Scăderea fluxului plasmatic renal
Reducerea ratei filtrării glomerulare
Inhibiţia reabsorbţiei tubulare a sodiului
Supresia reabsorbţiei tubulare a magneziului
Hipercalciurie
Creşterea reabsorbţiei tubulare a fosfaţilor
Reducerea reabsorbţiei tubulare a fosfaţilor
Scăderea excreţiei de acizi
Scăderea capacităţii de concentrare
Azotemie prerenală
Insuficienţă renală acută
Insuficienţă renală cronică
Hipertensiune
Nefrocalcinoză
Nefrolitiază

Hipercalcemia şi tensiunea arterială. Hipercalcemia acută şi cronică *per se* produce hipertensiune, de obicei reversibilă. Hipercalcemia cronică poate produce IRC care la rîndul său produce HTA. Situaţiile clinice în care hipercalcemia se asociază cu HTA sînt prezentate în tabelul 36.XII.

Tabelul 36.XII

Hipercalcemie asociată cu HTA

Hiperparatiroidism primar
Hiperparatiroidism secundar
    — IRC
    — după transplant renal
Intoxicaţie cu vitamina D
Boli maligne
Imobilizare prelungită

Principiile fiziopatologice ale tratamentului hipercalcemiei

Tratamentul hipercalcemiei este tratamentul afecţiunii de bază. Totuşi, în situaţii de hipercalcemie severă (3,25 mmol/l = 13 mg/l) se impune un tratament de urgenţă, înainte de stabilirea etiologiei hipercalcemiei. Diferitele modalităţi terapeutice, clasificate fiziopatologic, sînt prezentate în tabelul 36.XIII.

Tabelul 36.XIII

Tratamentul hipercalcemiei

Creşterea excreţiei urinare a calciului
  Perfuzie salină cu/fără diuretice „de ansă"
  Administrarea i.v. :
    — sulfat de sodiu izoton
    — EDTA
Creşterea influxului net al calciului în oase
  Administrarea de fosfaţi — i.v.
    — oral
Inhibarea rezorbţiei osoase
  Calcitonină
  Plicamicină (mitramicină)
  Glucocorticoizii
  Indometacin
  Aspirină
  Propanolol
  Difosfonaţi
Reducerea absorbţiei intestinale a calciului
  Reducerea aportului oral de calciu
  Ingestia de fitat de sodiu, fosfaţi
  Glucocorticoizi
Alte metode :
  Hemodializă
  Dializă peritoneală

Hipocalcemia

Mecanisme generale

Hipocalcemia poate fi o manifestare principală, ca în hipoparatiroidism, sau mai degrabă una dintr-o constelaţie de anomalii, cum este în IRC. Indiferent de etiologie, bolnavii care au concentraţii scăzute ale Ca ionizat în ser dezvoltă simptome de hiperexcitabilitate neuromusculară : parestezii, crampe, convulsii. Simptomele nu se corelează linear cu gradul hipocalcemiei, iar impresia clinică că rata scăderii calcemiei este determinantul critic al tetaniei nu a fost confirmată experimental (Massry, 1985). De menţionat că există posibilitatea scăderii Ca total cu valori normale ale Ca ionizat (hipoproteinemie, acidoză), după cum Ca ionizat poate fi scăzut iar cel total normal (alcaloză).

Din punct de vedere fiziopatologic (fig. 36.15) cele mai frecvente mecanisme de hipocalcemie sînt deficitul de secreţie sau acţiune ale PTH şi vitaminei D, sau amîndouă.

În deficitul de PTH, fluxurile de Ca dinspre os în LEC şi dinspre lumenul tubular renal în LEC sînt reduse, clearance-ul renal al fosfaţilor e redus determinînd hiperfosfatemie. Deficitul PTH determină de asemenea, singur sau secundar hiperfosfatemiei, reducerea formării $1,25-(OH)_2-D$ în rinichi.

Concentraţia scăzută a vitaminei D scade absorbţia intestinală a Ca. Deci mecanismul hipocalcemiei în deficitul de PTH este scăderea intrării Ca în LEC din cele trei pool-uri anatomice.

În situaţiile de deficit de vitamină D, fluxul calcic din intestin în sînge e redus ; în plus, mobilizarea Ca din os prin PTH e diminuată. Aceşti factori (1 şi 5 în fig. 36.15) pot produce hipocalcemie.

Alte mecanisme de hipocalcemie sînt: depunerea Ca în ţesuturie moi, depunerea Ca în oase, depunerea Ca în alte pool-uri: hemodializă, transplacentar.

În aceste situaţii hipocalcemia apare dacă acţiunile compensatorii ale PTH sau vitaminei D sînt inadecvate.

Cauze de hipocalcemie

(tabelul 36.XIV)

Hipoparatiroidismul

Sub această denumire sînt cuprinse afecţiuni caracterizate prin deficitul secreţiei sau acţiunii periferice a PTH. În fig. 36.16 sînt prezentate mecanismele potenţiale ale deficitului funcţional de PTH: deficitul secreţiei PTH; PTH inactiv biologic; antagonist al PTH; defecte ale celulelor ţintă ce pot implica: receptorul PTH (R), proteina de cuplare (G), unitatea catalitică (C) a adenilat ciclazei, proteine kinazale dependente de cAMP, sau substratul proteic al kinazelor.

Tabelul 36.XIV

Cauze de hipocalcemie

1. Hipoparatiroidismul
   a. Deficitul secreţiei PTH
      Hipoparatiroidism postchirurgical
      Hipoparatiroidism postradioiod
      Hipoparatiroidism idiopatic
   b. Secreţia de PTH inactiv biologic
   c. Rezistenţă la acţiunea PTH (pseudohipoparatiroidism)
      Pseudohipoparatiroidism tip I a şi b
      Pseudohipoparatiroidism tip II
   d. Supresia secreţiei PTH
      Hipomagneziemie
      După excizia adenomului paratiroidian
      Hipocalcemia nou-născutului din mame hipercalcemice
      După administrarea de plicamicină în hipercalcemiile neoplazice
      Pancreatită acută
   e. Cauze diverse:
      Metastaze paratiroidiene
      Chimioterapie antineoplazică (doxorubicină, citozin arabinozidă)
      Hemocromatoza idiopatică
      Sindromul Di George
2. Deficitul de vitamină D
3. Creşterea influxului calcic în oase
   Metastaze osteoblastice (cancer de prostată şi sîn)
   Hungry bone syndrome, mai ales după excizia adenomului paratiroidian
4. Hiperfosfatemia acută
   Administrarea i.v. de fosfaţi pentru tratamentul hipercalcemiei
   Chimioterapia limfoamelor, leucemiile acute
5. Sindroamele de malabsorbţie
6. Sindromul de şoc toxic (*toxic — shock syndrome*)
7. Chelatori de calciu
   Citrat
   EDTA
8. Hipercalcitonenemia
9. Hipocalcemia neonatală

Deficitul secreției de PTH este descris în:

— hipoparatiroidismul postchirurgical: incidența hipoparatiroidismului permanent după tiroidectomie variază între 0,2—33%;

— hipoparatiroidismul postradioiod: hipoparatiroidismul este o foarte rară complicație a acestui tratament. Surprinzător cele mai multe cazuri au fost observate după tratament pentru boală Graves (doze mici) și mai rar după tratamentul cancerului tiroidian (doze mari).

— hipoparatiroidismul idiopatic: se denumește astfel deficitul secreției de PTH de cauză necunoscută. Situații:

— hipoparatiroidismul idiopatic componentă a sindroamelor poliglandulare (auto)imune tip I (candidiază cutaneomucoasă, insuficiență suprarenală, hepatită cronică activă, malabsorbție, hipogonadism primar, vitiligo, anemie pernicioasă, alopecie, hipotiroidism primar).

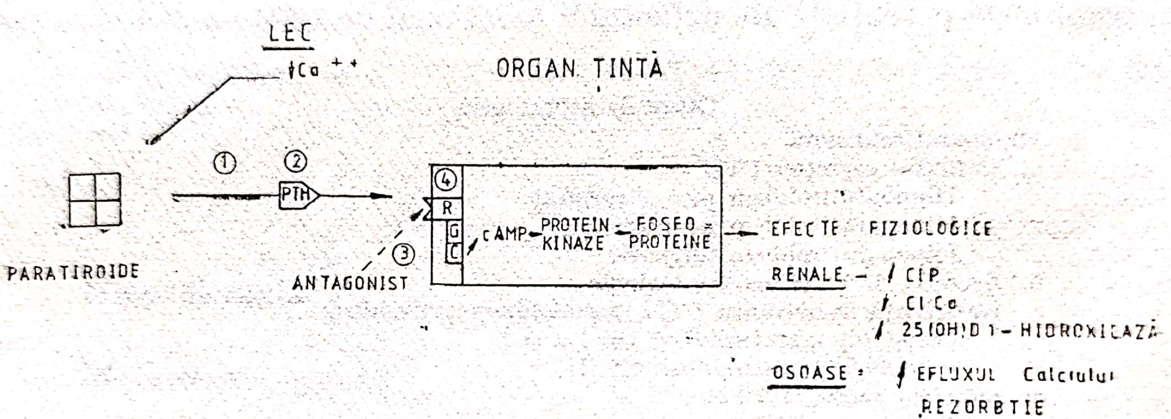


Fig. 36.16. — Locuri potențiale ale deficitului acțiunii PTH.
(1) deficitul secreției de PTH; (2) PTH inactiv biologic; (3) antagonist al PTH; (4) defecte ale celulei țintă — acestea pot afecta: receptorul PTH (R), proteina de cuplare a GTP (G), unitatea catalitică (C) a adenilat ciclazei, protein-kinazele dependente de cAMP, substratul protein-kinazele dependente de cAMP, substratul proteic al kinazelor.

— hipoparatiroidismul idiopatic asociat cu sindroame de etiologie neclară: sindromul Kearns-Sayre (oftalmoplegie, degenerescență retiniană, miopatie, ataxie) și sindromul Alport (nefrită cu surditate).

Secreția de PTH inactiv biologic. Deși biologic inactiv, acest PTH își păstrează imunoreactivitatea, astfel că dozarea RIA a PTH arată valori crescute. Administrarea de PTH exogen permite diagnosticul diferențial cu formele de pseudohipoparatiroidism (rezistență la acțiunea PTH).

Rezistența la acțiunea PTH (pseudohipoparatiroidism). Pseudohipoparatiroidismul este un sindrom heterogen caracterizat prin rezistența la PTH. Se disting mai multe forme de pseudohipoparatiroidism (PsHP):

— PsHP tip I a este consecința unui defect generalizat în sinteza cAMP, determinat de funcția anormală a proteinei reglatoare N (sau G). Ca urmare această formă de PsHP este caracterizată prin rezistențe hormonale multiple: hipotiroidism, hipogonadism, deficit de PRL, rezistență la glucagon; s-a demonstrat reducerea expresiei G_s alfa în această boală (Carter, 1987);

— PsHP tip I b este caracterizat prin activitatea normală a proteinei N (sau G) deși unii bolnavi asociază și unele sindroame de rezistență hormonală;

— PsHP tip II se caracterizează prin aspecte biochimice de hipoparatiroidism, PTH seric crescut, cAMP urinar normal, dar răspunsul fosfaturic la PTH este subnormal. S-a sugerat deficitul unei proteinkinaze dependente de cAMP, în rinichi.

Supresia secreţiei PTH. Hipercalcemia produsă prin mecanisme neparatiroidiene supresează secreţia normală a PTH. Reducerea acută a calcemiilor în situaţiile de mai jos poate fi urmată de o perioadă scurtă de supresie paratiroidiană care produce hipocalcemie. Exemple ale acestui mecanism sînt următoarele situaţii:

— după administrarea de plicamicină unui bolnav cu hipercalcemie neoplazică;
— după excizia unui adenom paratiroidian;
— hipocalcemia nou-născuţilor din mame hipercalcemice.

Spre deosebire de axa hipofizo-suprarenală, funcţia paratiroidelor normale se restabileşte repede (o săptămînă) chiar după supresii prelungite.

Hipomagneziemia produce hipoparatiroidism funcţional, al ecărui mecanisme sînt: supresia secreţiei PTH şi rezistenţă periferică la acţiunea PTH.

În pancreatita acută, mecanismele hipocalcemiei nu sînt bine definite. Alături de supresia secreţiei PTH prin hipomagneziemie, s-au mai incriminat: depunerea calciului în ţesuturile necrotice, hipercalcitoninemia şi hiperglucagonemia.

Alte cauze de secreţie deficitară de PTH sînt descrise ca posibilităţi rare:

— metastazele paratiroidiene deşi sînt relativ frecvente la autopsie (12% din cancere, cel mai frecvent cel mamar), hipoparatiroidismul este rar;
— chimioterapie antineoplazică cu doxorubicină şi citozin arabinozidă;
— un mecanism similar a fost sugerat la un bolnav tratat cu propiltiouracil pentru hipertiroidism;
— hemocromatoza idiopatică şi talasemia cu transfuzii frecvente;
— sindromul Di George, care defineşte absenţa congenitală a timusului şi paratiroidelor.

Deficitul de vitamină D

Hipocalcemia poate apare în deficitul vitaminei D, sau al metaboliţilor săi activi 25-OH-D şi 1,25-$(OH)_2$-D. Tulburările sînt prezentate în capitolul Osteomalacia.

Creşterea influxului calcic în oase

Excizia unui adenom paratiroidian realizează încetarea bruscă a rezorbţiei osoase prelungite indusă de evoluţia îndelungată a hiperparatiroidismului. Acesta determină o intrare accelerată a calciului în oase *(hungry bones)*, accentuată şi de încercarea de corecţie cu preparate de calciu. Hipocalcemia tranzitorie produsă prin remineralizarea accelerată a oaselor reprezintă o formă de osteomalacie şi poate fi prevenită prin administrarea preoperatorie de vitamină D. O formă similară, dar mult mai atenuată, de „foame osoasă", poate apare după tratamentul hipertiroidismului prelungit.

Printr-un mecanism similar se produce şi hipocalcemia la bolnavii cu metastaze osteoblastice, produse mai ales de carcinomul de prostată şi cel mamar.

Hiperfosfatemia acută

Hiperfosfatemia produce hipocalcemie prin: inhibiţia rezorbţiei osoase; producerea calcificărilor extrascheletice sau ambele.

Dintre situaţiile mai frecvente întîlnite în clinică (vezi şi capitolul Hiperfosfatemiile) pot fi menţionate:
— administrarea i.v. de fosfaţi pentru tratamentul hipercalcemiei;
— chimioterapia limfoamelor şi leucemiilor cu producerea sindromului de „liză tumorală".

Malabsorbţia

În unele cazuri de malabsorbţie, hipocalcemia poate apărea chiar dacă absorbţia vitaminei D şi a magneziului este normală. De exemplu steatoreea mai mare de 10 g/zi poate determina singură hipocalcemia.

Sindromul de şoc toxic (toxic-shock syndrome)

Apare la femei tinere, la începutul menstrei, şi se manifestă prin: febră extremă, hipotensiune, eritrodermie, cefalee, insuficienţă hepato-renală. Pare să fie produs de anumite toxine stafilococice. Hipocalcemia este frecventă, apare în cîteva ore şi durează mai multe zile. Mecanismele sînt multiple: hiposerinemia importantă, insuficienţa renală acută, hipercalcitoninemia.

Chelatorii de calciu

Substanţele de acest fel (citrat, EDTA) reduc calciul ionizat (cel total e normal) seric prin formarea de complexe (vezi capitolul introductiv).

Hipercalcitoninemia

Hipercalcitoninemia nu produce de obicei hipocalcemie, deoarece la om calcitonina este un agent hipocalcemiant slab.

Ca urmare, hipocalcemia e rară la bolnavii cu carcinom medular tiroidian. În situaţiile în care rezorbţia osoasă este crescută, cum ar fi în boala Paget, administrarea de calcitonină (sau alt inhibitor al rezorbţiei osoase) poate produce hipocalcemie.

Hipofosfatemia şi deficitul de fosfor

Trebuie subliniat că hipofosfatemia ca atare nu indică întotdeauna coexistenţa deficitului de fosfor, după cum deficitul de fosfor poate fi asociat cu fosforemii normale sau crescute (Knochel 1985).

Hipofosfatemia moderată

În general, hipofosfatemia moderată poate apare prin 4 mecanisme (tabelul 36.XV):
— aport alimentar scăzut;

— scăderea absorbţiei intestinale;
— deplasarea fosfaţilor din ser în celule;
— scăderea reabsorbţiei în tubii renali;

În general hipofosfatemia apare la indivizii ce utilizează diete *sărace în fosfaţi*, bogate în carbohidraţi şi, mai ales, cînd se *administrează concomitent antiacide* ce leagă fosfaţii.

Tabelul 36.XV

Cauze de hipofosfatemie moderată (Knochel, 1985; P: 0,48–0,8 mmol/l=1,5–2,5 mg/dl

I. Scăderea aportului alimentar
II. Scăderea absorbţiei intestinale
    Deficit de vitamina D
    Malabsorbţie
    Steatoree
    Diaree secretorie
    Vărsături
    Antiacide care leagă fosfaţii
III. Deplasarea fosfaţilor din ser în celule
    Alcaloză respiratorie
    Septicemie
    Hipertermie
    Comă hepatică
    Intoxicaţie cu salicilaţi
    Gută
    Efecte hormonale
    Insulină
    Glucagon
    Epinefrină
    Androgeni
    Efectele principiilor alimentare
    Glucoză
    Fructoză
    Glicerol
    Lactat
    Aminoacizi
IV. Creşterea excreţiei urinare
    Hiperparatiroidism
    Defecte tubulare renale
    Hiperaldosteronism
    Licviriţie
    Infuzie salină
    Secreţie inadecvată de ADH
    Administrarea de hormoni mineralocorticoizi
    Diuretice
    Corticosteroizi
V. Diverse
    Perfuzia cu manitol

Metaboliţii vitaminei D joacă un rol major în absorbţia fosfaţilor din jejun. Deci deficitul vitaminei D, prin lipsa expunerii la soare, steatoree, malabsorbţie etc., poate produce hipofosfatemie. În plus, chiar dacă precursorii vitaminei D sînt prezenţi, bolile hepatice severe pot interfera producerea 25-OH-colecalciferolului.

Cea mai obişnuită cauză de hipofosfatemie moderată la bolnavii spitalizaţi este *alcaloza respiratorie*, consecinţă a septicemiei, hipertermiei, afectărilor hepatice grave, hiperuricemie şi intoxicaţiilor cu salicilaţi.

Administrarea de glucoză poate determina hipofosfatemie moderată. *Administrarea de insulină* crește transportul celular al glucozei și fosforului, mai ales în ficat și mușchii scheletici. La indivizii normali, scăderea fosforului seric în aceste situații nu depășește 160 µmol/l (=0,5 mg/dl). În schimb administrarea de glucoză la bolnavi cașectici sau cu *ciroză hepatică* determină un răspuns hipofosfatemic mult mai pronunțat. Acest răspuns apare în acele celule „înfometate'' capabile de răspunsuri anabolice bruște.

Hipofosfatemia moderată determinată de pierderi urinare crescute este frecventă și are multe explicații. PTH reduce reabsorbția P la nivelul tubilor renali facilitînd excreția sa în urină. De remarcat că bolnavii cu *hiperparatiroidism primar* au rareori fosforemii mai mici de 0,65 mmol/l (2 mg/dl) în absența unor diete deficitare în fosfați sau a utilizării de antiacide (hidroxid de aluminiu) pentru disconfortul gastro-intestinal.

În osteomalacie, concentrațiile serice ale P pot fi normale sau scăzute, în funcție de etiologie. Similar, calcemia poate fi normală dar de obicei este moderat scăzută. În multe situații de acest fel este scăzută absorbția fosfaților și crescută eliminarea lor urinară prin secreția excesivă de PTH, consecutivă hipocalcemiei. Situații similare apar în *steatoree* și *malabsorbție*.

O serie de *anomalii ereditare* sau *ingestia de substanțe toxice* (metale grele) determină leziuni ale epiteliului tubilor renali proximali diminuînd astfel reabsorbția fosfaților la acest nivel.

Expansiunea volumului LEC, pe diferite căi, determină, în condiții de normalitate a RFG, creșterea disproporțională a raportului Cl_P/Cl_{Cr} și hipofosfatemie.

Hipofosfatemia severă

Hipofosfatemia severă (P seric : 32,25—484 µmol/l=0,1—1,5 mg)/dl) apare într-un număr limitat de circumstanțe (tabelul 36. XVI)

Tabelul 36.XVI

Cauze de hipofosfatemie severă (Knochel, 1985)

Alcoolism cronic și sindromul de abstinență
Deficit în dietă și administrarea de antiacide ce leagă fosfații
Arsuri termice severe
În timpul tratamentului acidocetozei diabetice
Hiperalimentație
Realimentarea bolnavilor cașectici sau cu malnutriție protein-calorică
Alcaloză respiratorie
Transplant renal

Alcoolismul, în special în faza de abstinență, determină hipofosfatemie severă prin mai multe mecanisme : aport alimentar redus, vărsături, diaree, utilizarea de antiacide, efect posibil fosfaturic al alcoolului însuși, deficitul de magneziu și fosfaturia secundară, deficitul de calciu cu hiperparatiroidism secundar. La acestea se adaugă efectul hiperventilației, obișnuită în sindromul de abstinență și al administrării terapeutice de glucoză.

Mecanismul celular al acţiunii alcoolului asupra fibrelor musculare pare a fi interferarea cu pompa de Na, de care depinde şi transportul fosfaţilor.

În timpul tratamentului *acidocetozei diabetice* apare frecvent hipofosfatemie severă. În general diabeticii dezechilibraţi au hiperfosfatemie chiar în cazul coexistenţei deficitului de fosfor. Deficitul de insulină şi acidoza reduc fosforilarea, intrarea glucozei în celule astfel încît balanţa celulară netă a fosfaţilor e negativă.

La bolnavii la care perioada de dezechilibru a diabetului (poliurie, acidocetoză, glucozurie) e mare, apare un deficit sever de fosfor.

Sindromul de realimentare reprezintă o constelaţie de manifestări (insuficienţă cardiacă şi variate tulburări electrolitice) ce apar în timpul tratamentului bolnavilor cu malnutriţie protein calorică severă sau caşectici. Spre deosebire de hiperalimentaţie, hipofosfatemia apare în timpul administrării unei cantităţi normale de calorii. De exemplu acest sindrom se poate observa cînd se încearcă cu prea mult zel hrănirea bolnavilor cu anorexie nervoasă.

Alcaloza respiratorie poate produce hipofosfatemie severă în cîteva minute, cît şi dispariţia virtuală a fosforului din urină. Acelaşi grad de alcaloză produs de infuzia de bicarbonat, determină hipofosfatemie mai puţin severă, cît şi fosfaturie.

Consecinţele hipofosfatemiei

Hipofosfatemia moderată ca atare nu pare să producă anomalii detectabile ale structurii şi funcţiei celulare. Mai degrabă ea este importantă pentru că indică prezenţa unei afecţiuni neevidente clinic (exemplu : hiperparatiroidism).

Tabelul 36.XVII

Consecinţele hipofosfatemiei severe ($P < 484\ \mu mol/l = 1,5\ mg/dl$)

- Hematologie
  - Disfuncţie eritrocitară şi hemoliză
  - Disfuncţie leucocitară
  - Disfuncţie plachetară
- Musculare
  - Miopatie hipofosfatemică acută şi cronică
  - Decompensarea muşchilor respiratori cu insuficienţă respiratorie
  - Cardiomiopatie hipofosfatemică
- Nervoase
  - Neuropatie periferică
  - Disfuncţia sistemului nervos central
- Acidoză metabolică
- Osteomalacie

Dacă hipofosfatemia severă produce simptome severe (tabelul 36.XVII), cînd apare la o persoană sănătoasă este o problemă controversată. Knochel susţine că nu, menţionînd că ori de cîte ori apare un sindrom hipofosfatemic există o leziune celulară anterioară. Acest autor sugerează că mecanismul leziunii celulare din deficitul de fosfor este următorul : deficitul de fosfor altereazā membrana celulară sau pompa de sodiu (sau ambele) cu încetinirea schimbului Na/Ca şi acumularea intracelulară a ionilor de calciu, care la o anumită concentrație activează fosfolipazele sau proteazele lizozomale care produc leziunea celulară.

Disfuncția eritrocitară este consecința a două anomalii biochimice: scăderea concentrației intraeritrocitare a 2,3-difosfogliceratului (2,3-DPG) și a ATP.

Fosfatul este un cofactor pentru gliceraldehid-3- fosfat dehidrogenază, o enzimă necesară pentru sinteza 2,3 -DPG. Cînd concentrația intraeritrocitară a fosfaților scade, glucoliza este blocată iar concentrația 2,3-DPG scade. Cum rolul fiziologic al acestei substanțe este deplasarea spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei reducerea 2,3 -DPG eritrocitar afectează oxigenarea țesuturilor periferice. Prin blocarea glucolizei concentrația intraeritrocitară a ATP scade paralel cu hipofosforemia. La o concentrație critică a ATP (de obicei cînd P seric < 161 μmol/l $=$ $= 0,5$ mg/dl) metabolismul energetic al eritrocitelor devine inadecvat pentru a menține integritatea membranei sale și se produce hemoliza.

Disfuncția leucocitară este de asemenea consecința depleției de ATP și posibil a reducerii sintezei fosfolipidelor membranare și constă din: diminuarea chemotactismului, fagocitozei și a funcției bactericide.

Mecanismul *disfuncției și leziunii fibrelor musculare* a fost prezentat mai sus; cardiomiopatia hipofosfotemică nu pare să fie, pînă în prezent, o entitate clinică inechivocă (Knochel).

Hipofosfatemia severă determină *encefalopatie metabolică* mai bine caracterizată la bolnavii supuși hiperalimentării. Ea este secundară depleției intracelulare de ATP și cuprinde următoarea secvență de manifestări: iritabilitate, aprehensiune, slăbiciune musculară, parestezii, disartrie, confuzie, obtuzie, convulsii, comă și deces.

Hipofosfatemia severă și deficitul de fosfați pot determina, în anumite condiții, *acidoză metabolică severă*.

Acidoza metabolică apare în secvența mecanismelor adaptative declanșate de hipofosfatemie (fig. 36.17):
— stimularea sintezei $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ în rinichi;
— creșterea mobilizării Ca și P din oase;
— creșterea „intrinsecă" a reabsorbției fosfaților la nivel renal.

Hipercalciuria apare ca un răspuns prompt și predictibil. Pe măsură ce hipofosfatemia devine mai severă se produce dispariția virtuală a ionilor de fosfat în urină, împiedicînd excreția ionilor de hidrogen sub forma acidității titrabile. Dacă sistemul tampon al fosfaților este depășit, în mod normal pentru a împiedica acidoza, ionii de H^+ se elimină sub formă de NH_4^+. Dar numeroase date sugerează că deficitul de fosfați reduce și excreția amoniului și ca urmare se produce acidoză metabolică. Totuși acidoza metabolică apare rar în deficitul de fosfor, aceasta pentru că, în cursul osteolizei asociată cu deficitul de fosfor, se mobilizează din oase suficient carbonat pentru a titra excesul de acizi. De aceea acidoza metabolică apare în situații în care mobilizarea mineralelor din oase este împiedicată (administrare de difosfonați sau colchicină; fig. 36.18).

Scheletul în hipofosfatemie. Așa cum s-a arătat, dietele sărace în fosfor produc în scurt timp disoluția cristalelor de apatită din oase. Numeroase studii demonstrează efectul direct al depleției de fosfor în stimularea rezorbției osteoclastice, independent de PTH.

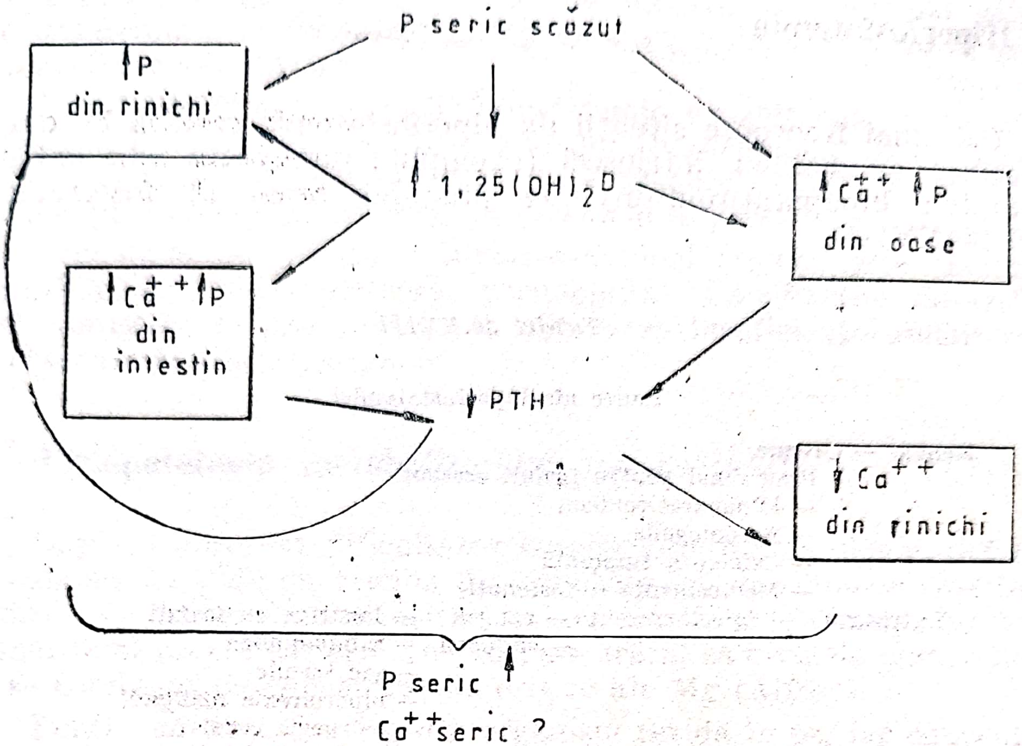

P seric scăzut
↑P din rinichi
↑1,25(OH)₂D
↑Ca⁺⁺ ↑P din oase
↑Ca⁺⁺ ↑P din intestin
↓PTH
↓Ca⁺⁺ din rinichi
P seric ↑
Ca⁺⁺ seric ?

Fig. 36.17. — Secvența mecanismelor adaptative în hipofosfatemie.

Cei mai mulți autori susțin că deficitul de fosfor sever și prelungit produce osteomalacie tipică la adult.

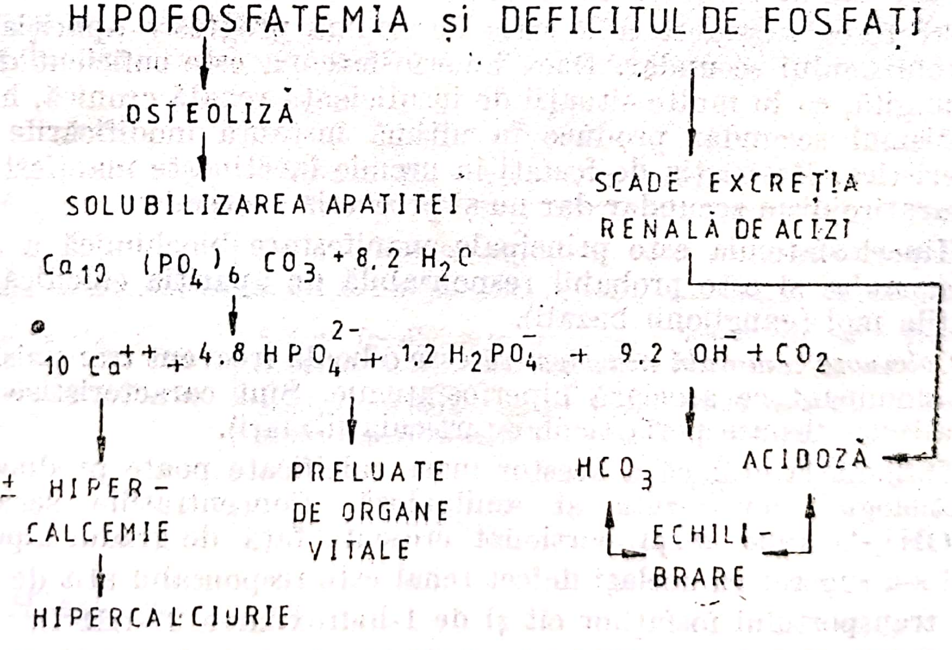

HIPOFOSFATEMIA și DEFICITUL DE FOSFAȚI
OSTEOLIZĂ
SOLUBILIZAREA APATITEI
Ca₁₀ (PO₄)₆ CO₃ + 8,2 H₂O
10 Ca⁺⁺ + 4,8 HPO₄²⁻ + 1,2 H₂PO₄⁻ + 9,2 OH⁻ + CO₂
± HIPER-CALCEMIE
HIPERCALCIURIE
PRELUATE DE ORGANE VITALE
SCADE EXCREȚIA RENALĂ DE ACIZI
HCO₃
ACIDOZĂ
ECHILIBRARE

Fig. 36.18. — Mecanismul compensării acidozei metabolice produse de hipofosfatemie.

Osteomalacie hipofosfatemică s-a descris în asociere cu tumori benigne și maligne, situații în care diferite substanțe din tumori interferă cu metabolismul vitaminei D. Osteomalacie prin depleție de fosfați poate apare și la bolnavii tratați cu bypass jejuno-ileal pentru obezitate morbidă.

Hiperfosfatemia

Cele mai frecvente situaţii de hiperfosfatemie cronică la om sînt consecinţa anomaliilor intrinseci (exemplu: nefropatii) sau extrinseci (exemplu: hipoparatiroidism) ale pragului renal al fosforului (tabelul 36.XVIII).

Tabelul 36.XVIII

Cauze ale hiperfosfatemiei

- Renale — Uremie
  - — Prag renal pentru fosfaţi crescut
    - — Hipoparatiroidism
    - — Acromegalie
    - — Calcinoza tumorală
    - — Medicamente (difosfonaţi)
- Extrarenale — Aport crescut
  - — exogen
    - — laxative cu fosfaţi
  - — endogen
    - — rabdomioliză
    - — şoc termic
    - — hiperpirexie malignă
    - — chirurgie cardiacă
    - — acidoză lactică
    - — sindrom de liză tumorală

Mecanismele adaptative împotriva hiperfosfatemiei sînt cele din fig. 36.17, dar în secvenţă inversă.

Creşterea susţinută a P seric determină progresiv apariţia hiperparatiroidismului secundar. Dacă hiperfosfatemia este suficient de mare şi prelungită, ca în multe situaţii de insuficienţă renală cronică, hiperparatiroidismul secundar produce în ultimă instanţă modificările osoase caracteristice. Restricţia de fosfaţi în uremie încetineşte manifestările de hiperparatiroidism secundar dar nu şi progresia azotemiei.

Hiperfosfatemia este principala manifestare biochimică a *hipoparatiroidismului* şi este probabil responsabilă de apariţia calcificărilor în ţesuturile moi (ganglionii bazali).

Calcinoza tumorală neazotemică este o boală frecvent transmisă autosomal dominant ce asociază hiperfosfatemie. Sînt caracteristice masele mineralizate dispuse periarticular (articulaţii mari).

Inflamaţia cronică a acestor mase calcificate poate produce febră de etiologie neprecizată şi amiloidoză. Concentraţiile serice ale 1,25-$(OH)_2$-D fiind disproporţionat crescute faţă de gradul hiperfosfatemiei s-a sugerat că acelaşi defect renal este responsabil atît de modificarea transportului fosfaţilor cît şi de 1-hidroxilarea 25-OH-D.

Medicamentele capabile să crească pragul renal al excreţiei fosfaţilor ar fi utile în tratamentul bolilor cu pierdere renală de fosfaţi. Singurul medicament din această categorie (etidronatul) produce hiperfosfatemie numai la doze mari, la care produce şi osteomalacie şi deci nu poate fi utilizat în situaţiile menţionate.

Leziunile tisulare severe, urmate de moarte celulară, pot produce hiperfosfatemie prin eliberarea fosfaţilor intracelulari, dacă nu se asigură o diureză corespunzătoare.

Manifestările clinice de hiperfosfatemie nu sînt consecinţa directă a acesteia, ci sînt secundare modificărilor fluxurilor calciului. Hiperfosfatemia acută poate precipita tetania hipocalcemică sau să producă colaps vascular prin precipitarea fosfaţilor de calciu în pereţii vaselor.

Principala consecinţă a hiperfosfatemiei cronice este calcificarea ţesuturilor moi (nefrocalcinoză, pseudogută). Calcificările interstiţiului renal contribuie la producerea sau agravarea insuficienţei renale şi deci la perpetuarea hiperfosfatemiei.

Fiziopatologia metabolismului magneziului

Deşi s-a observat dificultatea corelării simptomatologiei deficitului sau excesului de Mg cu vreuna din funcţiile sale biochimice specifice, se consideră că dintre concentraţiile tisulare ale Mg cele plasmatice reflectă cel mai fidel aceste situaţii. În plus, s-a arătat că nivelele plasmatice ale Mg se corelează cu concentraţiile osoase ale Mg (Alfrey).

Pentru că 60% din Mg din organism rezidă în os, iar concentraţia Mg osos variază marcat în stări de hipo-şi hiper- Mg, se sugerează că, în general, Mg plasmatic este un bun indicator al Mg total. În muşchi situaţia este diferită întrucît s-au observat concentraţii musculare scăzute în condiţii de valori plasmatice normale sau crescute.

Mg muscular se corelează bine cu K muscular, care reflectă K total din organism. De aceea se consideră că depleţia musculară de Mg din situaţia de mai sus este secundară depleţiei de K (tabelul 36.XIX).

Tabelul 36.XIX

Relaţiile dintre Mg şi K în muşchi

	K muscular	Mg muscular
Depleţie de Mg	Scăzut (posibil prin reducerea efectului Mg-ATP pe transport)	Scăzut, dar nu la fel de mult ca în os
Depleţie de K	Scădere primară; marker fidel pentru depozitele de K	Scade secundar diminuării K, 1 mEq Mg pentru fiecare 10 mEq K sau 0,1 mmol Mg pentru 20 mmol K.

Hipomagneziemia

Este o tulburare metabolică mult mai frecventă decît hipermagneziemia şi apare de obicei în stări de deficite multiple (alte minerale, vitamine etc.). O clasificare fiziopatologică a cauzelor de hipomagneziemie este prezentată în tabelul 36.XX.

Tabelul 36.XX

Mecanisme de hipomagneziemie

1. Cauze gastrointestinale
    - Aport scăzut
    - Steatoree
    - Sindroame diareice severe
    - Malabsorbție selectivă a Mg
    - Sucțiunea nazogastrică prelungită
2. Pierderi renale de Mg
    - Intrinseci
        - Familiale și sporadice
        - Sindrom Bartter
        - Nefropatie tubulointerstițială cronică
        - Medicamente : Aminoglicozide
            - Cis-platinum
            - Amfotericină
            - Digitală, citrat
    - Extrinseci
        - Diuretice
        - Încărcări saline
        - Hipercalciurie
        - Hiperaldosteronism
        - Sindrom de secreție inadecvată de ADH
        - Acidocetoze
3. Alte cauze
    - Alcoolism
    - Hipertiroidism
    - Deficitul de fosfați
    - După îndepărtarea adenomului paratiroidian (*hungry bone syndrome*)
    - Arsuri, septicemii, hipotermie
    - Hipomagneziemie neonatală
    - Lactație excesivă

Tulburări gastrointestinale

Acestea pot fi împărțite în 4 categorii : aport scăzut, steatoree, sindroame diareice severe, malabsorbție selectivă a Mg. Pentru că Mg este ubicuitar, în toate sursele alimentare, numai dietele extrem de reduse pot produce hipo Mg, cum este cazul în kwashiorkor. Dar nici în acest caz mecanismul nu este unic, un rol avînd și *vărsăturile* și *diareea*. Similar s-a descris depleție de Mg la *bolnavii hrăniți parenteral*.

Reducerea aportului alimentar în Mg are un rol important în producerea depleției de Mg la alcoolici.

În bolile însoțite de *steatoree* depleția de Mg este consecința pierderii cationului, prin fecale, prin formarea de săruri insolubile (saponificare).

Într-o serie de *sindroame diareice severe* (rectocolită ulcerohemoragică, colită amebiană, rezecții intestinale, fistule biliare) excreția Mg prin fecale este proporțională cu conținutul apos al scaunelor (similar pentru K).

Malabsorbția selectivă pentru Mg apare mai frecvent la copii, care în mod normal absorb 65–75% din Mg alimentar ingerat.

Pierderi renale de magneziu

Deși în mod normal Mg este bine conservat la nivel renal, s-au descris *cazuri familiale și sporadice de nefropatii cu pierderi izolate de Mg* sau asociate cu pierdere de K și cu acidoză tubulară distală.

În *sindromul Bartter* pierderile renale de Mg sînt mici şi de obicei hipomagneziemia nu este severă.

O serie de *medicamente* care produc leziuni/disfuncţii ale tubilor renali pot determina pierderi renale de Mg : aminoglicozide, cis-platinum. Toate diureticele cu excepţia acetazolamidei cresc clearance-ul renal al Mg.

O serie de factori locali şi sistemici pot influenţa prezervarea Mg la nivel renal. Excreţia urinară a Mg este corelată cu excreţia altor cationi. Astfel administrarea de perfuzii bogate în Na şi Ca creşte eliminarea urinară a Mg. Situaţia importantă pentru practică este depleţia urinară de Mg care apare în timpul *tratamentului hipercalcemiei* cu soluţii saline şi diuretice. În plus în hipercalcemii cronice (mai ales după administrarea de vitamina D) pierderile urinare de Mg cresc.

Hipomagneziemia care apare în *hiperaldosteronism* sau în *sindroamele de secreţie inadecvată de ADH* este datorată expansiunii volumului LEC.

Hipomagneziemia care apare în decursul *acidocetozelor diabetice* este consecinţa unor mecanisme multiple: complexarea Mg cu acetoacetatul; efectul osmotic al glucozuriei; redistribuţia Mg în timpul tratamentului acidocetozei.

Alte cauze de hipomagneziemie

Alcoolismul poate produce hipomagneziemie prin contribuţia mai multor factori : aport redus de magneziu, acidocetoză, acţiunea alcoolului de a creşte eliminarea magneziului, depleţia de fosfaţi.

Hipomagneziemia care apare la 1/3 din bolnavii cu *hipertiroidism* se explică prin : acţiunea stimulatoare directă a hormonilor tiroidieni asupra transportului celular al Mg, creşterea aportului alimentar. S-a observat corelarea gradului hipomagneziemiei cu severitatea hipertiroidismului, mai ales în ce priveşte scăderea în greutate.

Spre deosebire de alte hipercalciurii cronice, în *hiperparatiroidism* nivelele crescute ale PTH impiedică eliminarea urinară a Mg. După paratiroidectomie, în condiţii de leziuni osoase importante, se observă hipomagneziemie, consecinţă a depunerii Mg şi Ca în osul nou format *(hungry bone syndrome)*.

Interrelaţii hipomagneziemie—cationi intracelulari

Interrelaţiile dintre metabolismul magneziului şi calciului. Hipomagneziemia este cea mai frecventă cauză de hipocalcemie la bolnavii spitalizaţi. Interrelaţiile dintre aceşti cationi sînt complexe, ei acţionînd ca agonist sau antagonist, în funcţie de ţesutul interesat. Ca şi calciul, Mg are un efect direct pe secreţia PTH.

Studiile efectuate au relevat heterogenitatea mecanismelor implicate în patogenia hipocalcemiei din depleţia de Mg :

— secreţia anormală a PTH ca răspuns la stimulii hipocalcemiei ;
— alterarea solubilităţii osului, consecinţă posibilă a diminuării Mg în coroana hidratantă a cristalelor de hidroxiapatită. Astfel osul devine mai rezistent la acţiunea PTH.

Este posibil ca în fazele precoce ale depleţiei de Mg să fie afectată numai secreţia de PTH, în timp ce mai tîrziu apare o combinaţie între supresia secreţiei PTH cu rezistenţă la acţiunea PTH asupra osului.

Hipomagneziomia și hipocalcemia acționează sinergic în creșterea excitabilității fibrelor nervoase. La nivelul mușchiului și creierului însă efectele lor sînt antagoniste: de exemplu hipomagneziemia crește contracția musculară în timp ce hipocalcemia o inhibă.

Interrelațiile dintre metabolismul magneziului și potasiului. S-au demonstrat influențele reciproce ale hipomagneziemiei și hipopotasemiei asupra concentrațiilor intracelulare ale celuilalt cation. Astfel în cursul depleției de Mg chiar cu suplimentare de K depleția intracelulară de K nu poate fi ameliorată dacă nu se administrează Mg. De asemenea s-a arătat că Mg împiedică pierderea de K indusă de glicozide. Se consideră că acțiunea Mg asupra K intracelular se explică prin trei mecanisme:
— stimularea ATP-azei Na-K cu menținerea gradientului celular al K;
— efectul direct al Mg pe canalele de K din membrana salcolemală:
— competiția dintre Mg și K pentru pătrunderea în celule.

Invers, s-a demonstrat că depleția primară de K determină reducerea concentrației intracelulare a Mg. Valoarea clinică a acestor interrelații este susținută de observația că unii bolnavi fac tetanie în timpul depleției de K. Tetania pare a fi consecința hipomagneziemiei determinată de intrarea Mg în celule. Mg are efecte majore pe funcția cardiovasculară, posibil prin efectele sale de K miocardic. În depleția de K, mai ales la bolnavii digitalizați, apar frecvent aritmii, prelungirea intervalului QT.

Consecințele depleției de magneziu (sindromul hipomagneziemic)

Simptomele pot fi clasificate ca direct atribuabile uneia din cele 3 situații: hipomagneziemiei, hipocalcemiei și hipopotasemiei secundare.

Interpretarea manifestărilor clinice trebuie făcută cu următoarele rezerve:
— nu există criterii universal acceptate de stabilire a diagnosticului de depleție de Mg în absența hipomagneziemiei;
— exprimarea clinică a hipomagneziemiei, chiar severe, nu este obligatorie.

Cînd apar simptomele, Mg seric este aproape întotdeauna mai mic de 0,5 mol/l (1 mEq/1).

Se acceptă în general că manifestările clinice sînt consecința afectării sistemului neuromuscular: slăbiciune musculară, fasciculații musculare, tremor, semnele Chvosteck și Trousseau pozitive, tetanie generalizată, tulburări ale SNC (modificări ale personalității, anxietate excesivă, psihoze).

Simptome similare au fost atribuite depleției de Mg în absența hipomagneziemiei sub denumire de „tetanie latentă”.

Hipocalcemia apare după 10—20 zile de depleție de Mg și se poate manifesta ca tetanie hipocalcemică.

Așa cum s-a arătat, hipomagneziemia cronică determină depleție celulară de K și hipo-K cu creșterea excitabilității ventriculare (și creșterea susceptibilității la intoxicație cu glicozide cardiace).

Hipermagneziemia

(tabelul 36.XXI).

Hipermagneziemia este o situație rar întîlnită în clinică și frecvent asimptomatică. Simptomele apar la concentrații de 3—4 mmol/l (6—8 mEq/l) sau mai mari și sînt datorate afectării transmisiei neuromusculare.

Tabelul 36.XXI

Cauze de hipermagneziemie

I. Funcția renală normală dar cu prag renal pentru Mg crescut
  — hipercalcemia hipocalciurică familială
  — hiperparatiroidism primar
  — hipotiroidism
  — insuficiență corticosuprarenală
II. Insuficiență renală și/sau aport crescut de Mg
  — endogen — sindrom de liză tumorală
    — acidocetoze etc.
  — exogen — administrarea de $MgSO_4$
    — antiacide și laxative cu Mg

Hipermagneziemia este rară în condiții de funcționalitate renală normală. De aceea hipermagneziemia simptomatică apare de obicei prin asocierea unui aport crescut de Mg cu o diminuare a ratei filtrării glomerulare.

Simptomele hipermagneziemiei acute

Efectele majore ale hipermagneziemiei se exercită asupra funcțiilor neuromusculare și cardiovasculare. De obicei simptomele nu apar pînă ce concentrația Mg seric nu depășește 2 mmol/l (4 mEq/l), cînd ROT sînt diminuate. Intoxicația majoră cu Mg (5—7,5 mmol/l = 10—15 mEq/l) produce cvadriplegie flască, prin inhibiția presinaptică a eliberării de acetilcolină. Bolnavul este conștient, letargic, cu ROT absente, are greață, midriază, depresie respiratorie, hipotensiune și bradicardie. Uneori apar tulburări sfincteriene și bloc AV complet.

Sindromul excesului cronic de Mg

Excesul cronic de Mg a fost descris numai la bolnavii cu IRC avansată. În uremie alterările metabolismului Mg sînt multiple. Dacă absorbția gastrointestinală este scăzută sau nu, este încă neclar, dar studii recente sugerează că la om vitamina D are o influență redusă pe absorbția Mg. În IRC Mg seric rămîne normal pînă la valori ale Cl_{cr} de 30 ml/min. Chiar în această situație hipermagneziemia apare numai dacă aportul de Mg este crescut.

În uremie, se încearcă definirea exactă a rolului Mg în patogenia osteodistrofiei și a calcificărilor viscerale, ținîndu-se cont că excesul de Mg stabilizează depozitele amorfe de fosfat de calciu.

CAPITOLUL 37

Fiziopatologia țesutului osos și a reglării metabolismului fosfocalcic la nivel osos

DANIEL GRIGORIE

> Ca să simți că exiști ai nevoie în jurul tău
> de realități durabile.
>
> A. de Saint-Exupery

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE

Țesutul osos este alcătuit dintr-o matrice extracelulară cu două componente (organică, 35% și anorganică, 65%) și din celulele cu rol în homeostazia minerală și remodelare (homeostazia scheletică).

Biochimia matricei extracelulare

Componenta organică (proteinele osului)

Colagenul și alte proteine, numite proteine necolagene alcătuiesc trama organică a matricei extracelulare a osului. Acestea din urmă sînt osteocalcina, osteonectina, proteoglicanii și proteina morfogenetică a osului (BMP). Deși ele nu reprezintă mai mult de 5–10%, rolul lor fiziologic pare a fi extrem de important.

Colagenul

Structură. Colagenul este proteina fibroasă majoră a celor mai multe țesuturi conjunctive, iar în unele țesuturi cum ar fi osul, colagenul reprezintă 90–95% din matricea organică.

Denumirea de colagen definește o clasă de proteine caracterizate prin compoziția în aminoacizi și organizarea structurală a lanțurilor polipeptidice. Cele mai multe proteine colagene au regiuni conținînd triplul helix specific determinat de structura primară (un reziduu de glicină în fiecare a treia poziție) (fig. 37.1). Această structură este stabilizată de modificări posttranslaționale, în particular prin hidroxilarea reziduurilor prolil. Cele mai multe țesuturi conțin diferite tipuri de proteine colagene, cu structură primară distinctă determinată de o genă diferită. Mai mult, unele proteine colagene pot avea aceeași structură primară, dar deosebindu-se prin modificări translaționale unice, caracteristice unui anumit organ sau țesut.

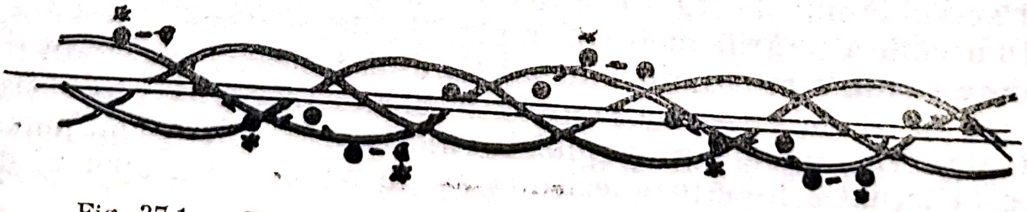


Fig. 37.1. — Reprezentare a triplului helix al colagenului.
Această structură este caracteristică colagenului tip I, II și III. Cercurile negre indică poziția reziduurilor de aminoacizi ale unuia din cele 3 lanțuri. Asteriscul indică poziția reziduurilor glicil, la intervale regulate, în fiecare a treia poziție.

Molecula de colagen a tipului obișnuit de colagen (colagenul interstițial) este o structură longitudinală, rigidă cu dimensiuni de aproximativ 300 × 1,5 nm. Fiecare moleculă de colagen este alcătuită din 3 lanțuri polipeptidice cu structură elicoidală unică. Fiecare din lanțurile polipeptidice conține un reziduu de glicină în fiecare a 3-a poziție; alți aminoacizi frecvent întîlniți sînt alanina și prolina. Lanțurile colagene sînt de asemenea supuse unor modificări posttranslaționale. Cea mai importantă dintre acestea implică introducerea unei grupări hidroxil în poziția 4-trans a reziduurilor prolil. Hidroxilizinele, lizinele și aldehidele acestor aminoacizi sînt implicate în crosslinkingul lanțurilor colagene prin intermediul structurilor laterale.

În țesuturi, moleculele de colagen sînt agregate pe direcția axei lor longitudinale și sînt de obicei separate printr-un spațiu egal cu 1/4 din lungimea unei molecule. Acest aranjament permite interacțiuni specifice între structurile laterale ale lanțurilor și modificări previzibile ale densității de sarcină electrică. Agregarea particulară a moleculelor colagene determină formarea de regiuni în care moleculele se suprapun și altele în care moleculele nu se suprapun; în această ultimă situație se formează spații libere sau „găuri" (40 nm) și se presupune că în aceste „găuri" se depune inițial faza minerală a osului. (fig. 37.2).

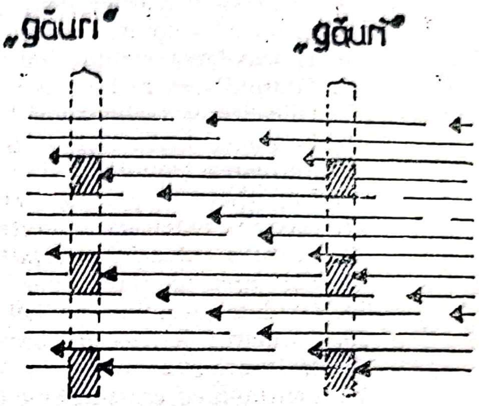


Fig. 37.2. — Aranjamentul decalat la moleculelor în fibrele colagene cu formarea de „găuri" între „capul" unei molecule și „coada" moleculei următoare.

Diferitele tipuri de țesuturi conjunctive pot conține un tip unic de colagen sau o mixtură de proteine colagene, majoritatea avînd structura în triplu helix (tabelul 37.I.)

Tabelul 37.1

Tipuri majore de proteine colagene, genetic distincte

Tip	Formă moleculară	Distribuția tisulară
I	$(\alpha_1[I])_2\alpha_2$	os, derm, tendoane, ligamente, fascii, pereți arteriali, organe parenhimatoase
II	$(\alpha_1[II])_3$	cartilaj hialin
III	$(\alpha_1[III])_3$	derm, pereți arteriali, uter, organe parenhimatoase
IV	$\alpha_1(IV)$ $\alpha_2(IV)$ $\alpha_3(IV)$	membrane bazale
V	$(\alpha_1[V]_2\alpha_2[V])$	membrane bazale, placentă, mușchi

Există și proteine colagene mai puțin răspîndite în organism cum ar fi: tip VI — din intima vasculară; tip VII — colagen cu lanțuri lungi; tip VIII — colagen endotelial; tip IX — colagen cu greutate moleculară mare; tip X — colagen cu lanțuri scurte.

Regiuni colagen—like sînt prezente și în alte proteine cum ar fi componenta C_{1q} a complementului seric și acetilcolinesteraza.

Cel mai abundent colagen este cel din os și tegumente și este alcătuit din molecule de tipul I care sînt compuse din lanțuri α_1 (tip I) și un lanț α_2.

Biosinteza. Etapele biosintezei celulare a proteinelor colagene sînt prezentate în tabelul 37.II.

Genele pentru lanțurile pro $_1$(I) ale colagenului tip I sînt localizate pe cromozomul 17 și respectiv 7 și sînt foarte lungi (aproximativ 40 kilobaze) și complexe (conțin peste 50 exoni).

Tabelul 37. II

Etapele biosintezei colagenului

1. Transcripţia genei pentru fiecare lanţ polipeptidic
2. Procesarea cu formare de mRNA
3. Utilizarea anumitor specii de tRNA
4. Iniţierea lanţurilor polipeptidice α prin formarea secvenţei „leader" aminoterminale, hidrofobe urmată de ansamblarea helixului
5. Hidroxilarea reziduurilor prolil
6. Hidroxilarea reziduurilor lisil
7. Glicolizarea reziduurilor hidroxilisil
8. Formarea legăturilor -S-S- la extensiile carboxiterminale
9. Formarea triplului helix
10. Împachetarea pentru secreţie
11. Clivarea extensiei aminoterminale
12. Clivarea extensiei carboxiterminale
13. Formarea microfibrilelor
14. Oxidarea reziduurilor lisil şi hidroxilisil
15. Formarea de legături încrucişate reductibile
16. Maturare şi creştere
17. Continuarea cross-linkingului şi interacţiuni cu alte componente

Colagenii, ca şi alte proteine, sînt sintetizaţi ca proteine „prepro". Numeroasele reacţii de hidroxilare necesită o serie de cofactori: ionul superoxid (O_2^-), cetoglutaratul, ionul feros, acidul ascorbic.

Proteine necolagene

Componentele necolagene ale matricei reprezintă 5–10% şi includ în principal proteine (glicoproteine, proteoglicani, sialoproteine) dar şi lipide.

Osteocalcina (proteina GLA a osului) (OC). Reprezintă 1 – 2% din conţinutul proteic al osului şi se mai găseşte în dentină, calcificări ectopice şi plasmă. Are greutate moleculară de 5800 D şi conţine trei reziduuri de acid gama carboxiglutamic (GLA), ceea ce reaminteşte de structura proteinelor dependente de vitamina K. Aceste reziduuri leagă calciul cu afinitate redusă, dar au o afinitate mare pentru hidroxiapatită (1 mg – 17 mg HA) căreia îi inhibă cristalizarea. Această legare este redusă cînd osteocalcina e decarboxilată sau în caz de deficit de vitamină K (fig. 37.3).

Osteocalcina plasmatică (0,86 mmol/l ≈ 5 ng/ml) provine din OC osoasă nou sintetizată şi nu din rezorbţia osului „vechi". De aici sugestia că osteocalcina plasmatică ar putea fi utilizată drept marker specific al activităţii osteoblastului. La bolnavii cu boală Paget şi hiperparatiroidism primar creşterea OC plasmatice se corelează de obicei cu activitatea FA osoase. OC are un $T_{1/2}$ rapid (5 min) şi este eliminată renal. OC plasmatică este identică cu cea osoasă.

Osteocalcina este sintetizată de osteoblaste (Kaplan, 1985). 1,25-$(OH)_2D_3$ stimulează sinteza şi secreţia osteocalcinei osoase, efect inhibat la glucocorticoizi şi PTH (Skjodt, 1985). Deşi rolul său fiziologic este necunoscut, OC este o proteină a matricei cu proprietăţi chemotactice (Mundy, 1983) şi posibil de inhibare a unei mineralizări excesive (Price, 1982).

Osteonectina (ON). Este o glicoproteină de 32 000 D care leagă colagenul şi are o mare afinitate pentru hidroxiapatită. În vitro facilitează mineralizarea colagenului tip I şi poate acţiona in vivo ca un „nucleator mineral''. ON este localizată în trabeculele osoase pe cale de mineralizare şi poate fi utilizată ca marker al osteogenezei.

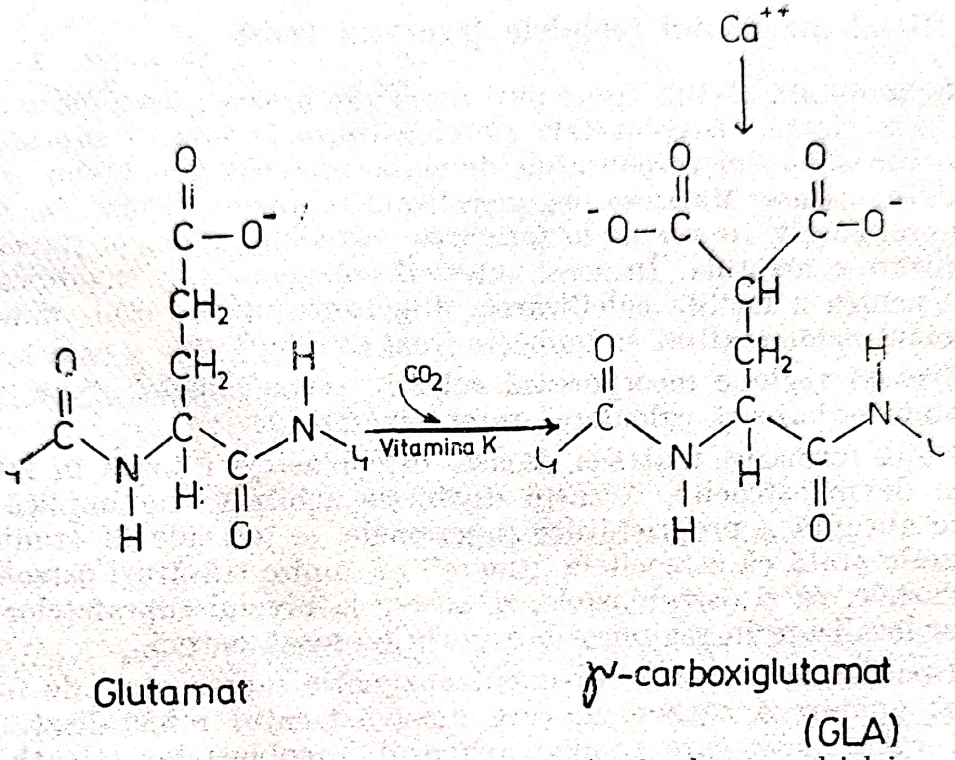


Fig. 37.3. — Carboxilarea glutamatului şi situsul de legare a calciului.

Proteina morfogenetică a osului (BMP). Implantarea matricei osoase demineralizate în ţesuturi moi induce formarea de os nou. Unul din mediatorii responsabili pare să fie un polipeptid de 18 500 D denumit proteina morfogenetică a osului (BMP).

BMP are proprietăţi chemotactice pentru celulele mezenchimale precursoare, cărora le stimulează proliferarea şi diferenţierea în condrocite capabile să secrete matrice cartilaginoasă, care apoi se calcifică şi formează os nou. BMP stimulează de asemenea şi proliferarea fibroblaştilor din afara osului, constituindu-se într-un mitogen al fibroblaştilor osoşi nediferenţiaţi (preosteoblaşti). Această acţiune determină creşterea populaţiei de osteoblaste, dar pentru exprimarea funcţională a acestora mai este nevoie de alte semnale (vezi mai departe).

Proteoglicanii. Sînt alcătuiţi din miezuri proteice mici (Mr ≈ 45.000) de care sînt ataşate unu sau două lanţuri de condroitin-4-sulfat. Nu se cunoaşte rolul lor în mineralizare.

Componenta anorganică

Este reprezentată în primul rînd de calciu şi fosfat. Iniţial calciul şi fosfatul sînt depozitaţi ca săruri amorfe dar ulterior, suferă o rearanjare într-o structură cristalină, asemănătoare hidroxiapatitei: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH_2)$.

În învelişul hidrofil al acestor cristale se mai găsesc, în proporţii variabile şi alţi ioni, incluzînd Na, K, Mg, CO_3. De asemenea, în funcţie de aportul de fluor, se formează cantităţi variabile de fluoroapatită. Această componentă microcristalină a matricei asigură o largă suprafaţă de schimb pentru ioni.

Histologia osului (celulele ţesutului osos)

Generalităţi. Există trei tipuri de celule osoase: osteoblaste, osteocite şi osteoclaste. Osteoblastele sînt localizate la nivelul suprafeţei de formare osoasă şi sînt responsabile de elaborarea componentelor organice ale matricei osoase. Matricea nemineralizată reprezintă zona de osteoid; după aproximativ 10 zile de la formarea osteoidului începe procesul de mineralizare a acestuia. În acest interval colagenul este modificat (maturare) pentru a facilita calcificarea. Joncţiunea dintre osul mineralizat şi osteoidul nemineralizat se numeşte *front de calcificare.*

Această regiune încorporează selectiv tetraciclinele, şi pe această proprietate se bazează calcularea ratei mineralizării.

După formarea matricei osoase, osteoblastele rămase în interiorul acesteia devin osteocite. Această distincţie arbitrară nu implică însă o alterare abruptă a proprietăţilor funcţionale, şi într-adevăr studii ultrastructurale arată că osteocitele „tinere" au multe trăsături osteoblastice. Osteoclastele, ca şi osteoblastele, se găsesc la nivelul suprafeţelor osoase dar sînt localizate în regiunea de rezorbţie osoasă activă.

Osteoclastul are un echipament enzimatic reprezentat de fosfataze acide şi anhidrază carbonică, care dizolvă ţesutul mineralizat. Ele nu produc colagenază, care rămîne apanajul osteoblastelor (Heath, 1984), dar sintetizează proteaze de tipul catepsinei B. Osteoblastele au un bogat echipament de sinteză proteică care le permite producerea matricei osoase. Echipamentul enzimatic este reprezentat de fosfataza alcalină, colagenază şi un activator al plasminogenului. Osteoblastele au receptori şi răspund la acţiunile PTH, 1,25 -$(OH)_2D_3$, prostaglandinelor din seria E şi ale altor stimulatori ai rezorbţiei (Peck, 1988). Nu există dovezi certe ale prezenţei acestor receptori pe osteoclaste.

Originea celulelor osoase (fig. 37.4). Folosind tehnici de marcare cu timidină tritiată pentru identificarea celulelor osteoprogenitoare s-a observat că acestea sînt identice cu fibroblastele la microscopia optică. Preosteoblastul este în general derivat din celulele mezenchimale primitive. Transformarea lor în osteoblaste şi în final în osteocite se face în aproximativ 5 zile, la şobolan.

Osteoclastele nu sînt derivate dintr-o celulă precursoare endogenă osoasă ci mai degrabă dintr-un precursor monocitic circulant, la rîndul său derivat din celulele stem ale măduvei hematopoetice. Observaţii recente susţin că „preosteoclastul" există în măduva osoasă, probabil în circulaţie şi alte zone ale sistemului monociticmacrofagic (Peck, 1988).

Osul cortical şi osul trabecular. Din masa osoasă 80 % este alcătuită din *os compact* (cortical) şi 20 % este compusă din *os trabecular* (spongios). Primul se găseşte mai ales în diafiza oaselor lungi iar al doilea în vertebre, oase late şi epifizele oaselor lungi.

Analiza microscopică a osului cortical relevă sisteme haversiene (osteoni), constînd din lamele osoase concentrice înconjurînd un canal central (haversian), lamele interstițiale (care reprezintă resturile osteonilor remodelați) și lamele circumferențiale, la nivelul suprafețelor periostale și endostale ale osului. Structura densă a osului cortical este străbătută de canalele centrale osteonale ca și de canalele Volkmann, cu dispoziție radială pornind din canalul central, ce fac legătura cu osteonii vecini, și care formează o rețea anastomotică prin care vasele sanguine și limfatice merg de la cortex la periost.

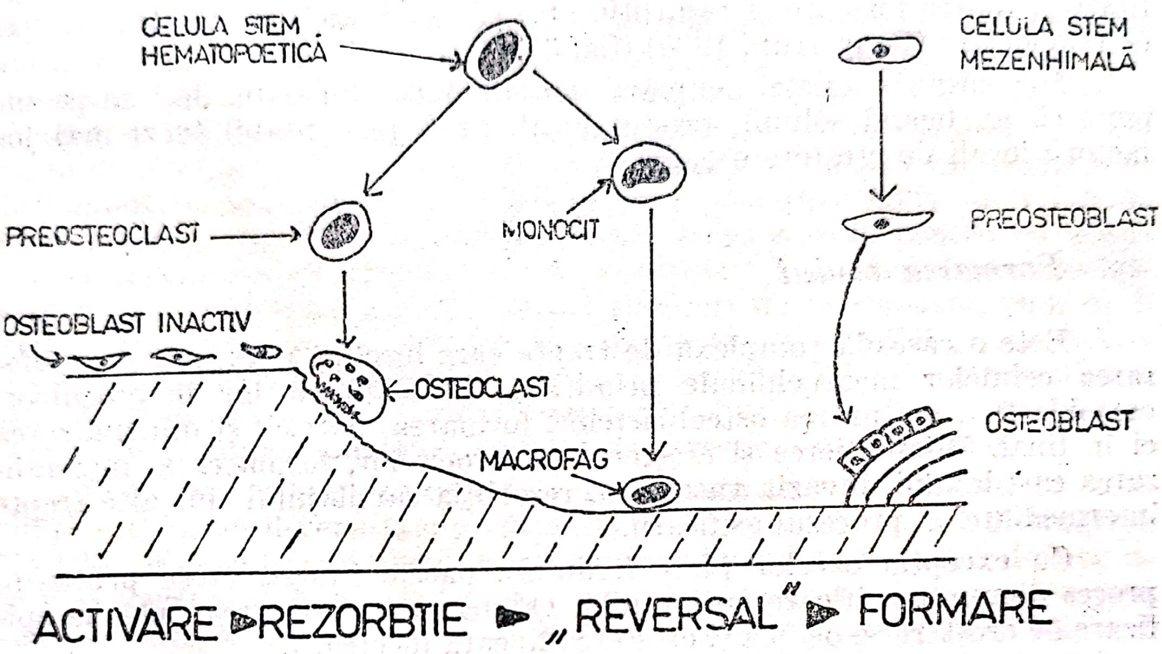


Fig. 37.4. — Originea celulelor osoase și rolul lor în remodelare.

În osul trabecular, lamelele sînt aranjate în benzi longitudinale. Trabeculele individuale se anastomozează în cavitatea medulară, iar aranjarea lor este dictată de stressurile mecanice ce se exercită asupra osului. Deși osul cortical constituie majoritatea masei scheletice, suprafața sa ($3{,}2\ m^2$) este mai mică decît a osului trabecular ($16\ m^2$).

Osul lamelar și osul imatur (fibros). Matricea organică extracelulară poate fi dispusă lamelar sau sub formă de „țesătură". Distincția este aparentă în osul decalcificat examinat la microscopul cu lumină polarizată. În osul imatur, benzile groase de colagen sînt distribuite neregulat și osteocitele sînt poziționate întîmplător. În osul lamelar, benzile de colagen sînt bine organizate, în lumină polarizată se observă alternarea de benzi izotropice cu benzi anizotropice ($2-3\ \mu m$ grosime). Osteocitele sînt distribuite uniform, axele lor longitudinale fiind paralele cu cele ale lamelelor.

Osul fibros este prezent în osul embrionar și nu se găsește în mod normal peste vîrsta de 2 ani. Prezența sa la adult este asociată cu stări de formare rapidă și remodelare a osului, și este deci prezent în calus, boala Paget și osteitis fibrosa.

Mecanisme ale formării şi rezorbţiei osoase

Scheletul este un organ dinamic care suferă procese de creştere şi modelare pînă la atingerea dimensiunilor adulte; el continuă să fie remodelat de-a lungul vieţii ca răspuns la forţe mecanice ca şi sub acţiunea factorilor interni. Homeostazia scheletică este menţinută prin jocul resorbţiei şi formării osoase. Cuplarea strînsă, spaţială, temporală şi cantitativă, dintre formare şi rezorbţie este caracteristică procesului normal de remodelare (Kragstrup, 1985) (fig. 37.4).

Mecanismele acestei „cuplări" nu sînt încă elucidate, deşi se presupune că un ligand solubil, produs local, ar fi responsabil (vezi mai jos factorii locali de creştere osoasă).

Formarea osului

Este o cascadă complexă de trepte care implică migrarea şi proliferarea celulelor mezenchimale primitive, diferenţierea lor în precursori osteoblastici, maturarea osteoblastelor, formarea matricii şi mineralizarea ei în final. Diferenţierea şi creşterea condrocitelor, formarea şi mineralizarea cartilajului, invazia vasculară, rezorbţia cartilajului sînt alte trepte intermediare în procesul osificării.

Cu excepţia oaselor plate (craniul), oasele (lungi) cresc printr-un proces denumit osificare encondrală. Odată cu maturizarea, plăcile epifizare de creştere se osifică şi creşterea lineară încetează.

Forma oaselor este controlată printr-un proces denumit „modelare" care este operativ numai în timpul creşterii. Un rol important în modelare revine forţelor mecanice exercitate asupra osului.

Mineralizarea matricei osoase şi rezorbţia osului

Deşi mecanismul mineralizării matricei nu este cunoscut pe deplin, cîţiva factori au o importanţă recunoscută. Ionii de Ca şi fosfor din LEC sînt în echilibru metastabil, adică concentraţiile lor depăşesc produsul de solubilitate (CaxP) şi ei pot fi împiedicaţi să formeze o fază solidă prin acţiunea unor inhibitori ai calcificării cum ar fi pirofosfatul anorganic. Analogii sintetici ai acestuia, difosfonaţii, se leagă de matricea osoasă şi pot împiedica mineralizarea. Osteoblaştii se caracterizează printr-o activitate crescută a fosfatazei alcaline, iar concentraţiile serice ale acestei enzime cresc în stări caracterizate prin formare osoasă exagerată. Fosfataza alcalină poate facilita mineralizarea prin clivarea grupărilor fosfat, ceea ce diminuă eficacitatea inhibitorilor calcificării şi creşte concentraţia fosfaţilor în locurile unde se face mineralizarea. Demonstraţia acestui fapt este indirectă; bolnavii cu hipofosfatazie (deficit de FA) au tulburări de mineralizare.

Mineralizarea pare a fi iniţiată prin extruzia de către osteobaste în matricea extracelulară a unor vezicule pline cu Ca şi P. Componente ale matricei organice joacă roluri importante în mineralizare. Concentraţia glicoproteinelor minore scade brusc în locurile

Mecanisme ale formării și rezorbției osoase

Scheletul este un organ dinamic care suferă procese de creștere și modelare pînă la atingerea dimensiunilor adulte; el continuă să fie remodelat de-a lungul vieții ca răspuns la forțe mecanice ca și sub acțiunea factorilor interni. Homeostazia scheletică este menținută prin jocul resorbției și formării osoase. Cuplarea strînsă, spațială, temporală și cantitativă, dintre formare și rezorbție este caracteristică procesului normal de remodelare (Kragstrup, 1985) (fig. 37.4).

Mecanismele acestei „cuplări" nu sînt încă elucidate, deși se presupune că un ligand solubil, produs local, ar fi responsabil (vezi mai jos factorii locali de creștere osoasă).

Formarea osului

Este o cascadă complexă de trepte care implică migrarea și proliferarea celulelor mezenchimale primitive, diferențierea lor în precursori osteoblastici, maturarea osteoblastelor, formarea matricii și mineralizarea ei în final. Diferențierea și creșterea condrocitelor, formarea și mineralizarea cartilajului, invazia vasculară, rezorbția cartilajului sînt alte trepte intermediare în procesul osificării.

Cu excepția oaselor plate (craniul), oasele (lungi) cresc printr-un proces denumit osificare encondrală. Odată cu maturizarea, plăcile epifizare de creștere se osifică și creșterea lineară încetează.

Forma oaselor este controlată printr-un proces denumit „modelare" care este operativ numai în timpul creșterii. Un rol important în modelare revine forțelor mecanice exercitate asupra osului.

Mineralizarea matricei osoase și rezorbția osului

Deși mecanismul mineralizării matricei nu este cunoscut pe deplin, cîțiva factori au o importanță recunoscută. Ionii de Ca și fosfor din LEC sînt în echilibru metastabil, adică concentrațiile lor depășesc produsul de solubilitate (CaxP) și ei pot fi împiedicați să formeze o fază solidă prin acțiunea unor inhibitori ai calcificării cum ar fi pirofosfatul anorganic. Analogii sintetici ai acestuia, difosfonații, se leagă de matricea osoasă și pot împiedica mineralizarea. Osteoblaștii se caracterizează printr-o activitate crescută a fosfatazei alcaline, iar concentrațiile serice ale acestei enzime cresc în stări caracterizate prin formare osoasă exagerată. Fosfataza alcalină poate facilita mineralizarea prin clivarea grupărilor fosfat, ceea ce diminuă eficacitatea inhibitorilor calcificării și crește concentrația fosfaților în locurile unde se face mineralizarea. Demonstrația acestui fapt este indirectă; bolnavii cu hipofosfatazie (deficit de FA) au tulburări de mineralizare.

Mineralizarea pare a fi inițiată prin extruzia de către osteobaste în matricea extracelulară a unor vezicule pline cu Ca și P. Componente ale matricei organice joacă roluri importante în mineralizare. Concentrația glicoproteinelor minore scade brusc în locurile în care matricea este mineralizată, ceea ce sugerează rolul lor de inhibitor ai mineralizării. De asemenea s-au menționat acțiunile opuse ale osteonectinei și osteocalcinei în procesul de mineralizare.

Colagenul de tip I, componentă organică majoră a matricei, are un rol vital în mineralizarea normală. Structura specială a acestei proteine creează spații (*hole zones*) suficient de largi pentru depunerea fazei minerale, fără a se produce ruperea fibrilelor. Majoritatea fazei solide (Ca și P) este localizată în fibrilele colagene sub formă bine ordonată : axele lungi ale cristalelor sînt paralele cu fibrilele și faza minerală are aceeași periodicitate (64 — 70 nm) ca și fibrilele colagene. În plus, însăși fibrila de colagen se comportă în procesul de mineralizare ca un catalizator heterogen de nucleație. Ca și P legîndu-se de grupările laterale ale reziduurilor de aminoacizi ale colagenului. Mecanismul prin care PTH și vitamina D stimulează rezorbția osteoclastică este controversat pentru că acești liganzi acționează pe osteoblast nu pe osteoclast. Activitatea osteoclastelor ar putea fi stimulată de factori eliberați de osteoblaste, cum ar fi PGE_2. Alte studii sugerează că există receptori pentru PTH pe osteoclast și deci că hormonul acționează direct pe aceste celule. Altă posibilitate este ca modificarea formei osteoblastelor, indusă de PTH, să determine expunerea suprafeței matricei acțiunii de digestie a osteclastelor.

Rezorbția osoasă activă este caracterizată prin creșterea unor activități enzimatice diverse la suprafața osului. Colagenaza inițiază distrugerea fibrilelor de colagen ; alte enzime lizozomale pot continua acțiunea de degradare a colagenului ca și a proteinelor necolagene. Osteoclastele activate produc cantități semnificative de acid lactic și hialuronic, care prin scăderea pH local contribuie la dizolvarea mineralelor. Din acest punct de vedere este importantă și activitatea anhidrazei carbonice, pentru că inhibiția acestei enzime blochează rezorbția, și o anumită formă de osteopetroză este consecința deficitului de AC al osteoclastelor.

CT, atît *in vitro* cît și la diverse doze farmacologice *in vivo*, este un inhibitor eficace al rezorbției. Fosfații inhibă rezorbția, dar folosirea lor *in vivo* poate determina calcificări ectopice. Plicamicina (cunoscută anterior sub numele de mitramicină) este un antibiotic citotoxic care inhibă funcția osteoclastelor. Difosfonații sînt analogi sintetici și pirofosfaților care rezistă acțiunii pirofosfatazelor și care inhibă selectiv rezorbția, mineralizarea sau pe amîndouă. Mecanismul lor de acțiune nu este încă clar, dar pare să implice o acțiune directă pe osteoclaste și nu numai împiedicarea dizolvării fazei minerale.

Remodelarea scheletului

Osul continuă să fie activ metabolic și după încetarea creșterii. Remodelarea apare ca răspuns la variațiile pool-ului mineral și necesităților structurale ale organismului. În condiții normale, în cursul remodelării se menține competența mecanică a scheletului.

Remodelarea implică acțiunea concentrată a osteoclastelor și osteblastelor în procesele de rezorbție și formare ce se petrec la suprafața periostală a osului, pe suprafețele trabeculare și endostală corticală și în cortex. Remodelarea intracorticală (haversiană) necesită rezorbția osului format anterior pentru a face loc osului nou format. Pentru aceasta osteoclastele formează un „con de tăiere" care îndepărtează tot ce întîlneşte în cale mergînd pe o direcţie paralelă cu axa longitudinală a osului şi care este urmat de capilare şi osteoblaste care delimitează cavitatea nou formată cu lamele osoase concentrice. Aceşti osteoni nou formaţi (sisteme haversiene) au 200 µm în diametru şi cîţiva mm lungime. Osteonii vechi care rămîn parţial rezorbiţi, formează lamelele interstiţiale, care nu au canal central. Delimitarea dintre osul rezorbit şi cel nou format este făcută de o linie de cement.

Unităţile structurale de bază (BSU) ale osului sînt unităţi morfologice elementare, vizibile în lumina polarizată. În osul cortical (compact) au o formă rotundă sau eliptică, în funcţie de planul de secţiune şi corespund sistemelor haversiene.

În osul trabecular (spongios) au o formă arcuată. Unitatea structurală de bază reprezintă produsul final al remodelării efectuate de unităţile funcţionale osoase, denumite unităţi multicelulare osoase (BMU). Fiecare ciclu al acestora din urmă este caracterizat prin activarea osteoclastelor, rezorbţie, activarea osteoblastelor şi formarea osoasă. Pentru că formarea osteoblastică este cuplată cu rezorbţia osteoclastică, rata turnoverului osos este determinată de rata activării osteoclastice. Masa osoasă totală reflectă balanţa osoasă cumulativă la nivelul BMU.

Pentru că raportul suprafaţă endostală pe volum este mai mare pentru osul trabecular decît pentru osul cortical, orice exces de rezorbţie la nivelul suprafeţei endostale determină scăderi mai mari ale volumului oaselor trabeculare decît ale volumului oaselor corticale. Aceasta explică afectarea mai importantă a oaselor trabeculare (exemplu : vertebrele) în procesul de osteoporoză.

Factori de reglare în formarea şi rezorbţia osului

Reglarea formării osului implică controlul în diferite puncte ale acestui proces incluzînd diferenţierea osteoblastelor, proliferarea lor şi formarea matricii.

Reglarea formării osului depinde de acţiunea convergentă a patru categorii de factori : 1) hormonii, 2) factorii sistemici de creştere, cu activitate primară mitrogenă, 3) factorii locali de creştere, produşi de os şi consideraţi mediatori ipotetici ai cuplării formării cu rezorbţia osoasă, 4) ionii (Ca, P).

Ca o regulă generală, efectele celor patru categorii de factori asupra formării osului sînt atît directe cît şi indirecte, prin intermediul cuplării formare-rezorbţie.

Hormonii *

Hormonul paratiroidian (PTH)

PTH este un polipeptid linear de 84 aminoacizi cu o greutate moleculară de 9 500. Din acest polipeptid numai treimea aminoterminală este necesară pentru desfăşurarea activităţilor biologice ale hormonului.

---

* Vezi şi cap. 13, vol. I, *Fiziopatologia integrării endocrine.*

Biosinteză. Biosinteza PTH (fig. 37.5) începe cu transcripția DNA a genei care codifică un precursor de 115 aminoacizi, denumit prepro PTH.

Ca și alte proteine de export și hormonii peptidici, acest precursor conține un peptid semnal aminoterminal sau secvență lider, care joacă un rol important în identificarea de către celulă a caracterului „de export" al proteinei sintetizate. Astfel este facilitată pătrunderea precursorului în cisternele reticulului endoplasmic, sistemului Golgi, pe calea obișnuită a secreției celulare.

După ce secvența lider și-a îndeplinit rolul ea este clivată de restul polipeptidului; acest clivaj intracelular generează un prohormon (pro PTH). Această formă a hormonului traversează canalele intracelulare ale reticulului endoplasmic rugos pînă în aparatul Golgi, unde se produce o nouă clivare ce determină producerea formei mature a hormonului care este impachetată în granul secretorii.

Odată localizat în granulele secretorii, hormonul suferă alte modificări, putînd fi clivat în fragmente ca o formă de inactivare a depozitelor hormonale. Fragmentele astfel generate pot fi eliberate mai tîrziu în circulație și, deși sînt biologic inactive, sînt detectate de sistemele RIA folosite în clinică. Evident, acest fapt complică interpretarea rezultatelor dozărilor RIA ale PTH în diferitele tulburări ale homeostaziei minerale.

Secreție. Secreția PTH este controlată de concentrația calciului ionizat în LEC, cAMP, amine biogene, peptide, steroizi și unele clase de medicamente.

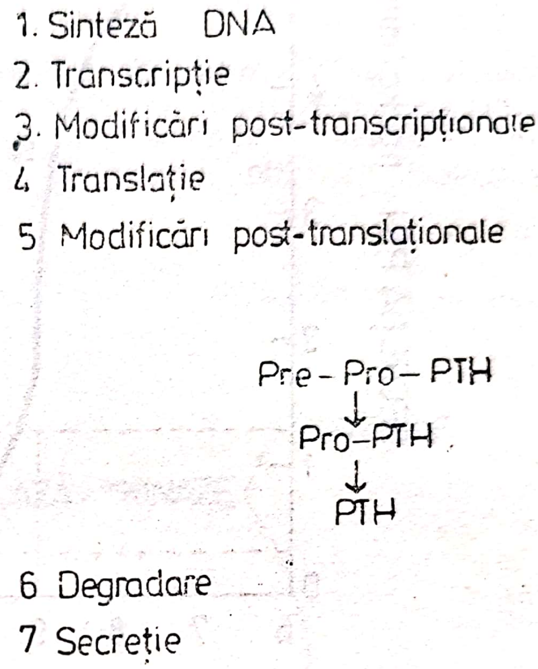


Fig. 37.5. — Biosinteza PTH.

cAMP și secreția PTH. Secreția de PTH este legată de conținutul în cAMP al celulei paratiroidiene. cAMP pare să influențeze secreția dintr-un pool hormonal preformat, probabil cel depozitat în granulele secretorii mature.

Toate substanțele (hormoni și altele) care cresc cAMP intracelular (adrenalina, dopamina, VIP, glucagon, PGE_2 etc.) sau inhibă fosfodiesteraza, cresc secreția PTH. Și invers, substanțele care inhibă formarea cAMP (Ca, catecolamine α-adrenergice, PGF) inhibă secreția PTH.

Ionii de calciu și secreția PTH. Rata secreției PTH este invers proporțională cu concentrația calciului ionizat în LEC (fig. 37.6). Totuși această relație nu este lineară; la calcemie numai puțin sub limita inferioară a normalului secreția PTH este mult stimulată. Relația este lineară numai în limitele foarte strînse ale calcemiei fiziologice. În hipercalcemie (2,75 — 4,5 mmol/l = 11 — 18 mg/dl) supresia secreției de PTH este incompletă.

Mecanismele prin care calciul reglează secreția PTH nu au fost stabilite. O parte din efectele sale ar putea fi mediate de scăderea conținutului în cAMP prin stimularea fosfodiesterazelor dependente de complexul Ca-calmodulină. Acesta nu poate fi însă un efect major pentru că nu se corelează cu inhibiția majoră a secreției PTH determinată de calciu. Locul major al acțiunii calciului în inhibarea secreției PTH pare să fie la nivelul fuzionării granulelor secretorii cu membrana celulară, fenomen pe care îl împiedică. Departe de a fi specific pentru secreția PTH, care constituie o excepție, în alte sisteme endocrine calciul stimulează fuziunea granulelor secretorii prin intermediul unor proteine specifice, precum sinexina.

Alți ioni în secreția PTH. Hiper- și hipomagneziemia inhibă secreția PTH; hiperkaliemia stimulează secreția PTH. Litiul stimulează secreția și scade sensibilitatea celulei paratiroidiene la inhibiția determinată de calciu. Aceste modificări împreună cu proprietățile litiului de a diminua excreția renală a calciului, mimează anomaliile din hipercalcemia hipocalciurică familială (vezi hipercalcemia).

Efectele altor substanțe care acționează la nivel subcelular. Microtubulii și microfilamentele joacă un rol important în transportul intracelular și eliberarea produșilor de secreție. Unele medicamente, colchicina și vinbstina, care interferă cu funcția acestor structuri subcelulare inhibă secreția PTH. Aceste medicamente influențează și modificările post-translaționale ale PTH, iar colchicina interferă și cu acțiunea periferică a PTH.

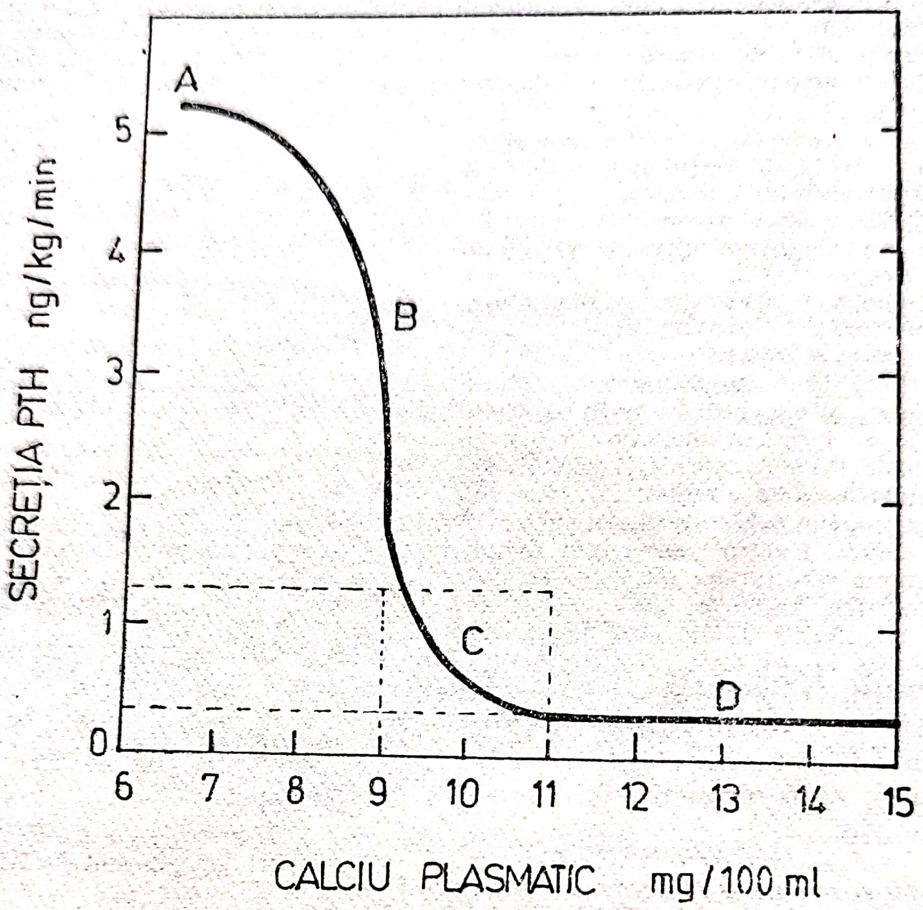


Fig. 37.6. — Secreția PTH în funcție de calcemie.

Între limitele normale ale calcemiei, secreția PTH este invers proporțională și aproximativ liniară în funcție de valorile calcemiei (segmentul C). Cînd calcemia scade, secreția PTH crește exponențial (segmentul B) pînă cînd secreția glandulară devine maximă (segmentul A). În hipercalcemie (segmentul D), secreția PTH este mult, dar nu complet, supresată.

Efectele altor substanțe, hormoni și vitamine. Secreția PTH este dependentă de transportul anionilor prin membrana celulei paratiroidiene. Blocanții canalelor anionilor inhibă secreția PTH în proporții de 90—100%. Cortizonul și vitamina A stimulează secreția PTH.

1,25 $(OH)_2D$ are efecte inhibitorii directe asupra secreției PTH, biosintezei PTH și proliferării celulelor glandelor paratiroide. Aceste efecte ar putea fi speculate pentru obținerea unor compuși citați în tratamentul hiperparatiroidismului primar și secundar (din IRC) (Aurbach, 1992).

Natura produșilor de secreție ai glandelor paratiroide. În afară de produsul biologic major, reprezentat de PTH, mai sînt secretate și alte peptide imunoreactive, inclusiv fragmentele aminoterminal și carboxi-terminal. PTH servește ca substrat pentru proteinkinazele din celula paratiroidiană, iar unele peptide secretate sînt fosforilate, ceea ce crește heterogenitatea imunologică a PTH.

Alt produs de secreție este proteina secretorie paratiroidiană (PSP; 70 000 D); aceasta este o glicoproteină similară sau identică cu cromogranina A din granulele secretorii ale medulosuprarenalei.

Metabolismul PTH. În condiții fiziologice, în circulație există mai multe forme imunoreactive de PTH, dar bioactivitatea este proprietatea unui singur peptid, PTH intact (1—84). Această discrepanță dintre bioactivitate și imunoreactivitate este consecința metabolizării hormonului nativ în glandă și alte locuri extraparatiroidiene (ficat, rinichi).

Astfel, fragmentele C-terminale, care formează majoritatea materialului imunoreactiv circulant, sînt biologic inerte în timp ce fragmentele N-terminale sînt biologic active. Astfel, acumularea fragmentelor fără activitatea biologică în unele situații (IRC) poate conduce la diagnosticul eronat de hiperparatiroidism, dacă diagnosticul se bazează numai pe dozarea RIA a PTH. Tehnici IRMA cu dublu anticorp reușesc să înlăture acest neajuns.

Efectele fiziologice al PTH; mecanism de acțiune. Interacțiunea PTH cu receptori specifici (la nivelul osului și rinichiului) determină activarea adenilatciclazei și stimularea generării de cAMP, care la rîndul său activează sisteme ce contribuie la producerea efectelor biologice (fig. 37.7).

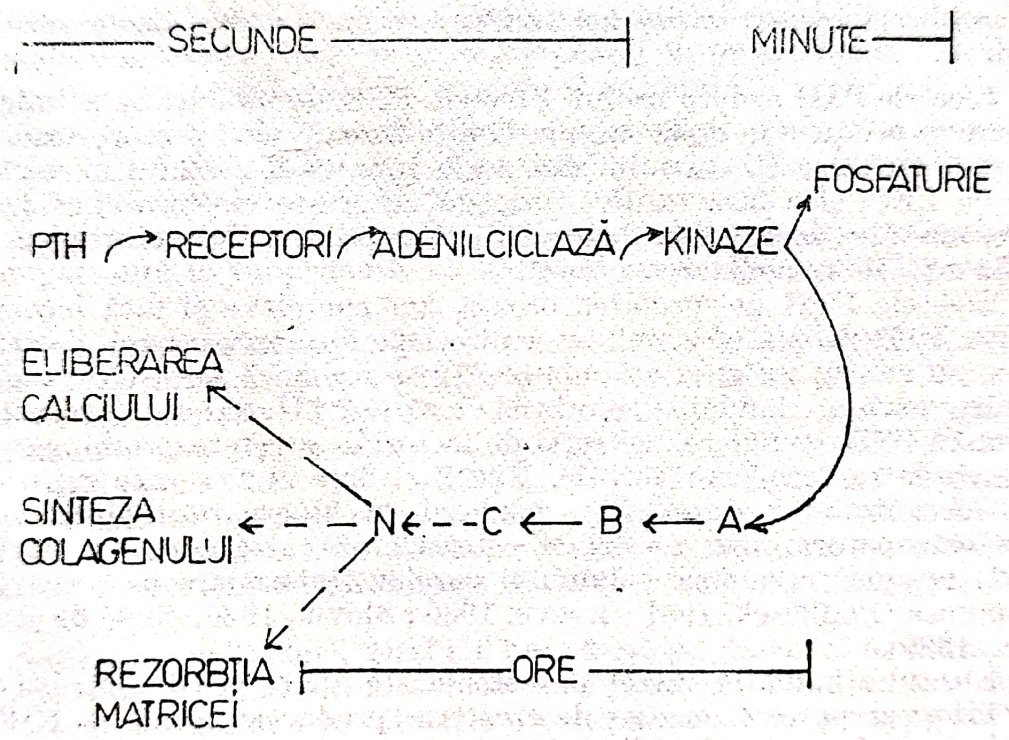


Fig. 37.7. — Mecanismul de acțiune al PTH.

După interacțiunea PTH cu receptorii săi specifici, apare o cascadă de evenimente, incluzînd stimularea activității adenilatciclazei și fosforilarea de proteine. Răspunsul fosfaturic apare rapid (în minute), în timp ce la nivelul osului evenimentele se desfășoară pe o perioadă lungă de timp.

Pe de altă parte PTH poate activa direct transportul celular al calciului și calea fosfatidilinozitolului, independent de calea adenilat ciclazei (Peck, 1988). Recent, s-a demonstrat apartenența receptorilor PTH la familia de receptori R7G *, caracterizată prin existența a șapte domenii transmembranare (Houslay, 1992). S-a propus un model conform căruia formarea cAMP și acumularea Ca^{2+} sînt legate de receptori diferiți ai PTH, efectul biologic complet al hormonului fiind consecința activității ambilor receptori (Löwik, 1985).

---

* Această familie de proteine receptoare este considerată ca singura care activează mesagerul secund prin proteinele G, în cadrul fenomenului de interacțiune operațională hormon peptidic — receptor.

Mecanismele activării adenilatciclazei. Activarea hormonală a adenilatciclazei este dependentă de interacțiunea a cel puțin trei sau patru proteine sau enzime : 1) receptorul hormonal, 2) proteina de cuplare (N) dependentă de GTP 3) unitatea catalitică a adenilatciclazei și 4) GTP-aza (fig. 36.4).

Efectele PTH pe rinichi. Sînt efectele care apar cel mai rapid (minute) și constau în :

— creșterea reabsorbției tubulare a calciului și magneziului ;
— creșterea excreției fosfatului și bicarbonatului, prin inhibiția reabsorbției lor în tubii proximali ;
— stimularea directă și indirectă (prin hipofosfatemie) a hidroxilazei tubulare renale, enzimă care convertește 25-OH în 1,25-$(OH)_2$-D, cel mai activ metabolit al vitaminei D.

Unele sau toate aceste acțiuni sînt mediate de creșterea concentrației cAMP în celulele tubulare renale ; o parte din acest cAMP trece în urinar, iar măsurarea sa este un marker indirect al acțiunii PTH asupra rinichiului. cAMP urinar este crescut și de administrarea altor hormoni activi în rinichi, dar de creșterea cAMP nefrogen (produs și secretat de rinichi) este responsabil numai PTH.

Importanța acestor efecte în cadrul homeostaziei minerale a fost descrisă (vezi capitolul respectiv .

Efectele PTH asupra osului. Efectele PTH de mobilizare a calciului din oase se produce în două sau mai multe faze : o fază precoce caracterizată prin mobilizarea calciului din acele zone osoase aflate în echilibru rapid cu LEC, și o fază tardivă asociată cu creșterea sintezei enzimelor osoase, mai ales a enzimelor lizozomale care promovează rezorbția osoasă și influențează remodelarea osoasă.

Efectele PTH pe formarea osoasă sînt complexe și încă incomplet definite. PTH are un efect inhibitor direct pe formarea osoasă, dar studii in vivo au indicat un efect stimulator. Nu se știe dacă acest efect indirect este răspunsul la stimularea rezorbției de către PTH, dar studii recente au sugerat că PTH stimulează secreția de factori de creștere osoasă, care pot media cuplarea formare-rezorbție. Există și date clinice care susțin existența mecanismului stimulator : bolnavii cu hiperparatiroidism au de obicei osteoporoză, dar uneori și osteoscleroză ; tratamentul cu PTH (1—34) produce creșterea volumului oaselor trabeculare la bolnavii cu osteoporoză (Podbesek, 1981 ; Reeve, 1980 ; Slovik, 1986, citați de Rittinghaus, 1990).

Efectul stimulator direct pe osteoblaste apare la concentrații mici ale PTH și ar putea fi mediat de creșterea producției locale de IGF—I, stimulată de hormon (Canalis, 1989).

În contrast cu observațiile in vivo, studiile in vitro au arătat că PTH (concentrațiile 1—100 x) inhibă sinteza colagenului în culturi de celule osoase. Efectul PTH este specific pentru colagenul osos (nu afectează proteinele necolagene) și este concomitent cu efectul de stimulare a rezorbției osoase. Probabil că PTH afectează sinteza colagenului de către osteoblaste, aceste celule avînd receptori pentru PTH. Efectul PTH pe activitatea fosfatazei alcaline este de asemenea inhibitor și se corelează cu inhibiția sintezei colagenului. În schimb PTH are un mic efect stimulator pe sinteza DNA.

PTH poate avea un rol în mineralizarea osoasă, atît prin creșterea absorbției intestinale a calciului (efect mediat de 1,25-$(OH)_2$-D) cît și prin stimularea rezorbției osoase, care crește disponibilul de calciu pentru mineralizare.

Calcitonina

Calcitonina este un polipeptid de 32 aminoacizi, cu o greutate moleculară de 3700 D, sintetizat și secretat de celulele parafoliculare (sau „C") din tiroidă. Aceste celule derivă embriologic din creasta neurală, ceea ce a determinat includerea lor în sistemul neuroendocrin difuz.

Relația structură-funcție. Pentru efectele sale biologice este necesară structura completă a hormonului, inclusiv puntea disulfidică din poziția 1—7. Îndepărtarea chiar a unui singur aminoacid (de exemplu din poziția 16) distruge mai mult de 80% din activitatea biologică.

Este interesant de observat că hormonii speciilor inferioare (peștii) sînt mult mai potenți în comparație cu CT umană. Cea mai potentă este CT de somon, de altfel și cea mai utilizată terapeutic. Acțiunea superioară a CT de somon s-ar datora hidrofiliei și sarcinii electrice pozitive crescute a moleculelor acesteia.

Biosinteză. Calcitonina este sintetizată inițial ca un peptid cu greutate moleculară mare, care apoi este procesat în forma finală (32 aminoacizi) care este împachetată în granule și secretată.

Secreție. Calciul, catecolaminele β adrenergice și o serie de peptide (gastrina, CCK, glucagonul etc.) stimulează secreția CT prin creșterea concentrației intracelulare a cAMP.

Deși interacțiunea dintre hormonii gastrointestinali și cei calcitropi este importantă la subprimate, la om nu pare să aibă semnificație fiziologică.

Calcitonina în plasmă. În plasmă umană CT imunoreactivă există în mai multe forme: monomer, monomer oxidat, dimer și posibil un precursor de aproximativ 12 000 D. Formele multiple sînt aparent secretate de carcinomul medular tiroidian, în care CT servește ca marker. Tehnicile RIA uzuale evidențiază toate aceste forme. Tehnicile IRMA moderne cu sistem oligoclonal înlătură de la dozare peptidele calcitonin-like. Utilizînd această metodă modernă de dozare, s-a demonstrat absența variației cu vîrsta a concentrației plasmatice a CT monomer (Grigorie, Perețianu, 1993).

Acțiunile calcitoninei. Deși CT are efecte pe rinichi și os (antagonist fiziologic al PTH) rolul său în homeostazia minerală la om nu este cunoscut. Efectul său major este inhibiția directă a rezorbției osoase, prin inhibiția activității osteoclastelor. Mărimea efectului inhibitor este în funcție de rata rezorbției osoase. Cînd aceasta este scăzută, efectele CT sînt minime. După incubarea prelungită a țesutului osos cu CT efectul de inhibare a rezorbției se pierde („fenomenul de scăpare").

Cei mai mulți autori consideră că un rol fiziologic important al CT la om este improbabil pentru că: CT circulă în concentrații foarte mici (100 pg/ml); după administrarea exogenă a CT tahifilaxia apare repede; tiroidectomia (îndepărtarea deci și a celulelor C) și excesul de CT din carcinomul medular tiroidian nu par să influențeze metabolismul calciului.

Semnificația clinică a CT este următoarea:

— marker tumoral în carcinomul medular tiroidian (componentă a sindroamelor MEN);

— agent terapeutic în tratamentul hipercalcemiei, osteoporozei (cu rezorbție osoasă crescută) și al bolii Paget.

Sistemul endocrin al vitaminei D

Vitaminele D (calciferolii) sînt o familie de steroizi, solubili în lipide și cu activitate biologică. Cele două forme moleculare, vitamina D_3 (colecalciferol) și vitamina D_2 (ergocalciferol) sînt metabolizate identic și au potență biologică echivalentă; în acest text, termenul de vitamină D se referă la ambele componente. Spre deosebire de vitamina D_3, vitamina D_2 are o legătură dublă la C_{22-23} și o grupare metil la C_{24}.

În sistemul endocrin al vitaminei D pot fi descrise: biodisponibilitatea vitaminei D din piele și intestin, metabolizarea vitaminei D în forme active în ficat și rinichi și acțiunea acestor metaboliți asupra țesuturilor țintă.

Biodisponibilitate. Vitaminele D_2 și D_3 sînt generate neenzimatic prin iradierea precursorilor: ergosterolul din plante și respectiv 7-dehidrocolesterolul (intermediar din biosinteza colesterolului).

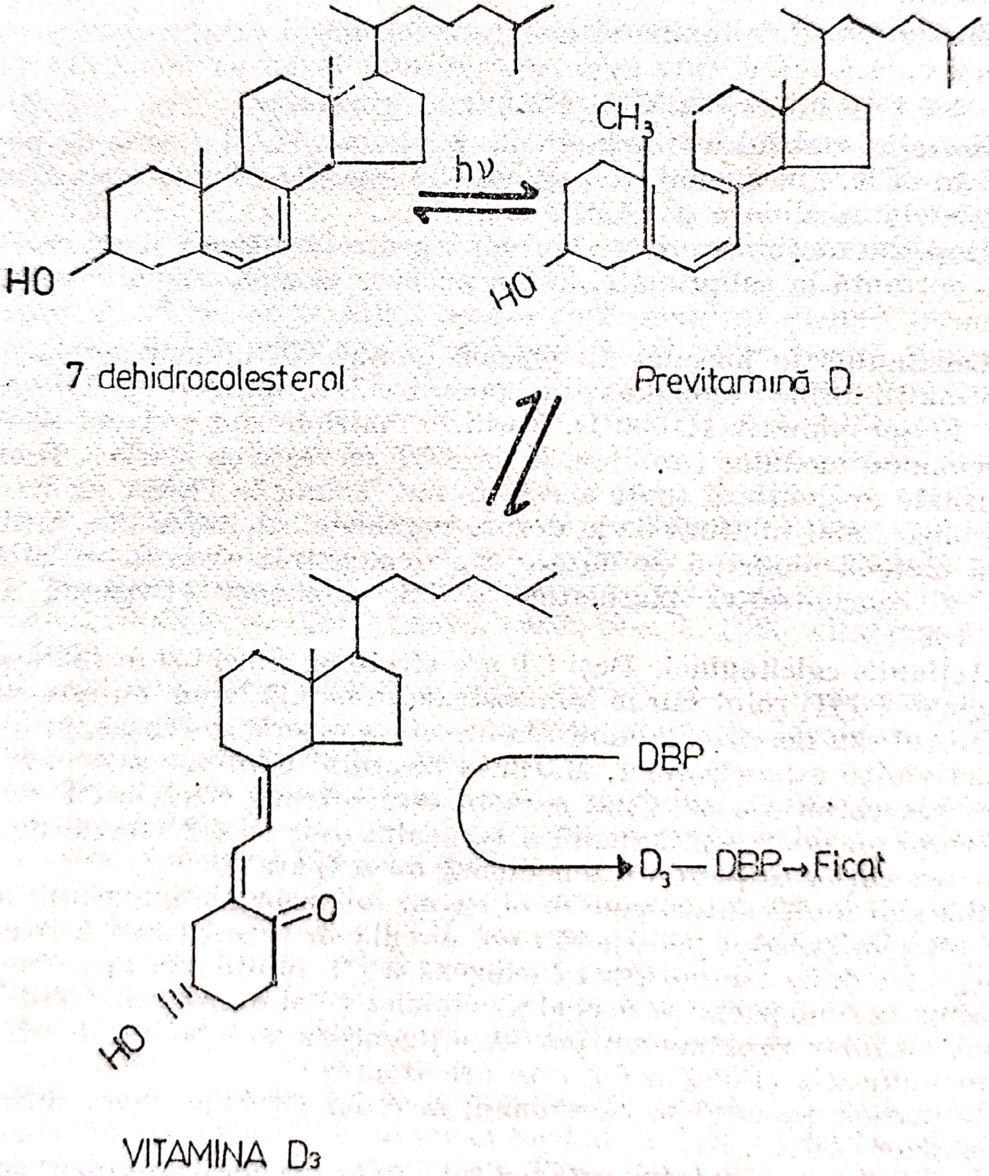


Fig. 37.8. — Generarea vitaminei D_3 în piele.

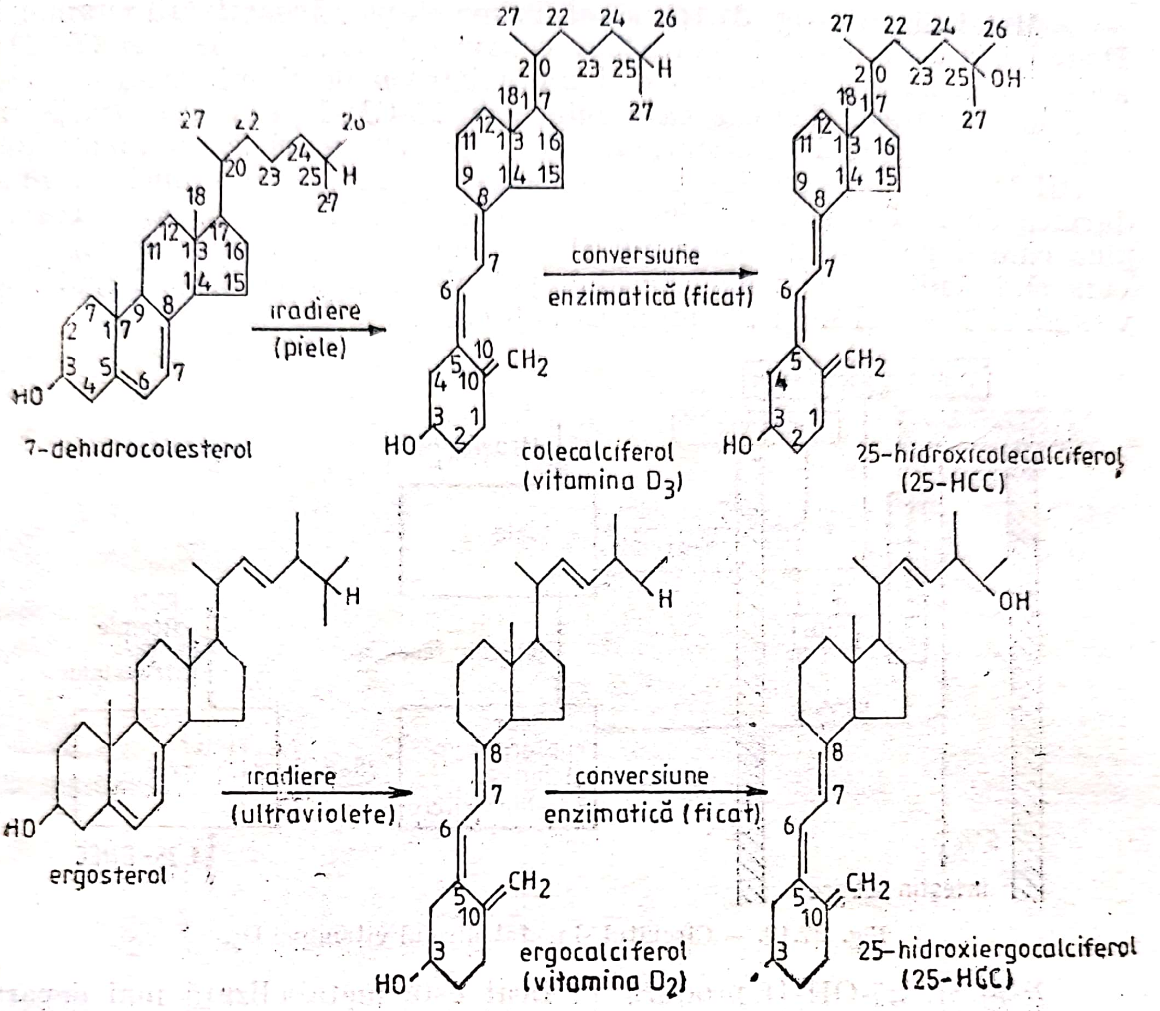

7-dehidrocolesterol
iradiere
(piele)
colecalciferol
(vitamina D_3)
conversiune
enzimatică (ficat)
25-hidroxicolecalciferol
(25-HCC)
HO
CH_2
OH
H
ergosterol
iradiere
(ultraviolete)
ergocalciferol
(vitamina D_2)
conversiune
enzimatică (ficat)
25-hidroxiergocalciferol
(25-HGC)

Fig. 37.9. — Structura, originea și produșii activi ai vitaminelor D_2 și D_3.

Producerea vitaminei D_3 în piele este un proces stadializat (fig. 37. 8), implicînd iradierea 7-dehidrocolesterolului de către radiația UV (295 nm) pentru a forma previtamina D_3, care apoi suferă izomerizare termică în vitamina D_3 (fig. 37.9). Expunerea ergosterolului la căldură și lumină produce o serie de reacții analoage. Vitamina D_2 (ergosterol iradiat') este utilizată ca supliment în dietă.

Vitamina D este absorbită mai ales la nivelul jejunului printr-un proces (formarea chilomicronilor) facilitat de sărurile biliare, acizii grași și monogliceride.

Formele hidroxilate ale vitaminei D (25 OH-D și 1,25-$(OH)_2$-D) depind mai puțin de formarea chilomicronilor pentru absorbție.

Vitamina D și metaboliții săi sînt transportați în sînge legați de o α globulină (58.000 D) denumită proteina transportoare a vitaminei D (DBP). Aceasta are o afinitate mai mare pentru 25-OH-D și 24,25 $(OH)_2$D decît pentru vitamina D și 1,25-$(OH)_2$-D.

Datorită legării de această proteină, mai puțin de 1 % din metaboliții vitaminei D sînt liberi în sînge. Nu s-a stabilit precis dacă DBP funcționează ca un rezervor circulant pentru metaboliții vitaminei D sau dacă ea facilitează transportul acestor metaboliți în țesuturile țintă. Importanța relativă a concentrațiilor libere și totale ale metaboliților vitaminei D nu a fost încă precizată.

Metabolizarea (fig. 37.10). *Ficat.* Prima etapă a bioactivării vitaminei D are loc în ficat, unde 25-hidroxilaza converteşte vitamina D în 25 OH-D; această enzimă se găseşte în fracţiunile microsomale şi mitocondriale ale celulelor hepatice. Pentru că producerea 25-OH-D este guvernată în principal de aportul substratului (vitamina D), nivelele circulante ale 25-OH-D sînt un indicator bun al biodisponibilităţii vitaminei D. Producerea de 25-OH-D este bine prezervată chiar în boli hepatice severe pînă cînd depozitele de vitamină D sînt epuizate. Inductorii enzimatici, cum sînt fenitoina şi fenobarbitalul, pot altera metabolismul hepatic al vitaminei D astfel încît să producă boli osoase.

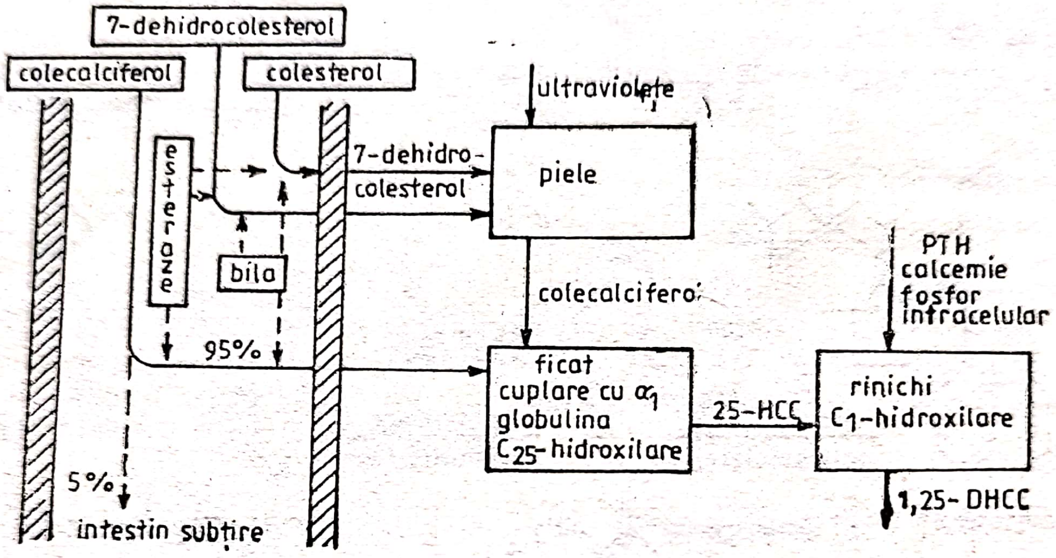

7-dehidrocolesterol
colecalciferol
colesterol
ultraviolete
esteraze
7-dehidro-colesterol
piele
bila
PTH
calcemie
fosfor intracelular
colecalciferol
95%
ficat
cuplare cu α_1 globulina
C_{25}-hidroxilare
25-HCC
rinichi
C_1-hidroxilare
1,25-DHCC
5%
intestin subţire

Fig. 37.10. — Circuitul şi metabolismul vitaminei D_2.

Rinichi. 25-OH-D produsă în ficat este metabolizată mai departe în 1,25-$(OH)_2$-D şi 24,25-$(OH)_2$-D, mai ales în rinichi, sub acţiunea enzimelor 1α hidroxilază şi respectiv 24 hidroxilaza. În condiţii normale producerea extrarenală a 1,25-$(OH)_2$-D este minoră (cu excepţia placentei) deşi producerea 25-OH-D mai poate apare în os, cartilaj, piele şi intestin.

Ţesutul limfomatos şi granulomatos (în sarcoidoză) poate să conţină 1α hidroxilază. Cele 2 hidroxilaze, 1 şi 24, sînt dependente de citocromul P_{450} şi sînt localizate exclusiv în mitocondriile tubului renal proximal. Activitatea lor este strîns reglată de variaţi ioni şi hormoni, dar mai ales de: calciu, fosfat, însăşi 1,25-$(OH)_2$-D şi PTH. Hipocalcemia, hipofosfatemia şi creşterea PTH stimulează producerea 1,25-$(OH)_2$-D.

Acţiunea asupra ţesuturilor ţintă. Deşi ţesuturile ţintă primare ale vitaminei D sînt intestinul, osul şi rinichiul, receptori specifici pentru 1,25-$(OH)_2$-D au mai fost găsiţi în: hipofiză, glandele paratiroide, pancreas, creier şi piele; rolul fiziologic al acţiunii vitaminei D asupra acestor receptori nu este încă definit. (Braidman, 1985; Dickson, 1987).

Acţiuni intestinale. Administrarea de vitamină D creşte dramatic absorbţia calciului şi în mai mică măsură a fosfaţilor şi magneziului la animalele deficiente în vitamina D.

Transportul calciului şi fosfaţilor la nivel intestinal este controlat de vitamina D chiar în absenţa PTH.

Celulele epiteliale ale mucoasei intestinale conţin o proteină solubilă care leagă calciul (CaBP) şi a cărei concentraţie creşte la 2 ore după administrarea vitaminei D. Concentraţiile mari ale acestei proteine sugerează că ea funcționează mai degrabă ca un tampon pentru calciu decît ca un senzor.

Acțiuni scheletice. Vitamina D_3, prin intermediul metabolitului său activ biologic 1,25-$(OH)_2D_3$, are efecte profunde structurale și funcționale asupra scheletului. Deși alți metaboliți, în particular 24,25-$(OH)_2D_3$, ar putea avea unele efecte (Ornoy, 1978 citat de Peck, 1988), semnificația lor fiziologică rămîne să fie stabilită. Studii recente, efectuate de DeLuca, demostrează că 1,25-$(OH)_2D_3$ este singurul metabolit cu activitate biologică în condiții fiziologice. 1,25-$(OH)_2D$ este considerat un mediator al mineralizării osteoidului și al rezorbției osoase. În stimularea rezorbției osoase 1,25-$(OH)_2D$ îndeplinește două roluri de bază: a) stimulează diferențierea, formarea și acțiunile osteoclastelor; b) promovează maturarea celulelor limfoide, crescîndu-le capacitatea de a elabora limfokine (de tip OAF) care stimulează rezorbția osoasă.

Pînă nu de mult efectele vitaminei D pe mineralizare erau considerate indirecte, mediate de menținerea unui produs ionic plasmatic Ca x P normal. Date recente susțin și efecte directe ale 1,25-$(OH)_2D$ pe mineralizare: a) stimularea sintezei osteocalcinei și a secreției de citrat, care colaborează în inhibarea creșterii hidroxiapatitei; b) creșterea sintezei fosfatidilserinei, care facilitează mineralizarea prin legarea calciului și fosforului. Deși 1,25-$(OH)_2D_3$ are un efect inhibitor asupra sintezei colagenului de către osteoblaste, hormonul are și efecte anabolice *in vivo*. Mecanismele efectului anabolic sînt incerte, și includ (Raisz, 1990): creșterea aportului de calciu și fosfor, inhibarea secreției PTH, stimularea conversiei androstendionului în estronă, scăderea producerii de γ-interferon de către limfocite (inhibitor local al rezorbției osoase).

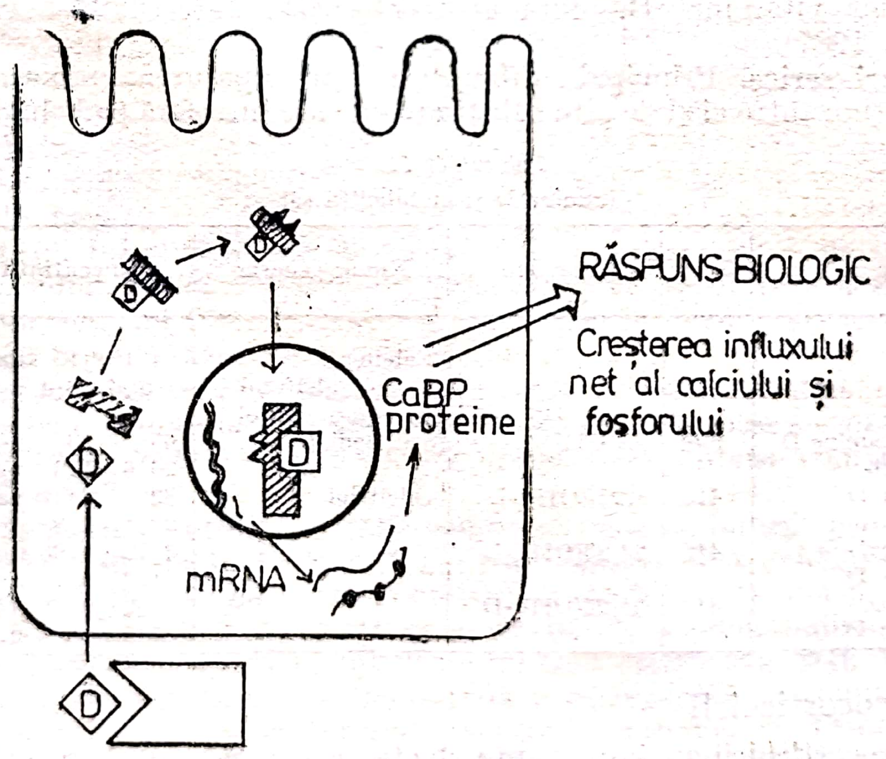


Fig. 37.11. — Mecanismul de acțiune al vitaminei D.

Efectele renale ale vitaminei D. Vitamina D și metaboliții săi nu par să influențeze direct raportul TmP/RFG. Totuși 1,25-$(OH)_2$-D poate influența capacitatea renală intrinsecă de adaptare la variațiile ingestiei de fosfați. Așa cum s-a menționat, chiar în absența PTH, tubii renali sînt capabili să ajusteze raportul TmP/RFG în relație inversă cu ingestia de fosfați. Acest proces lent (zile) are un rol important în homeostazia fosfaților, și pare să se desfășoare mai eficient în prezența vitaminei D. Pe de altă parte, există date convingătoare asupra influenței vitaminei D asupra excreției urinare a calciului : excreția fracționată a calciului este mai mare la animalele deficitare în vitamină D ; mai mult, aceste animale sînt relativ rezistente la efectul hipocalciuric al PTH. Prin urmare, în condiții normale, excreția fracționată a calciului depinde atît de PTH cît și de vitamina D. Demonstrarea recentă a unei proteine calciotrop indusă de vitamina D în celule susține această afirmație.

Datele prezentate se bazează pe observații experimentale. Ele nu implică metaboliții vitaminei D în reglarea fină a conservării renale a calciului și fosfaților în condiții fiziologice.

Acțiuni extraintestinale și extrascheletice. Acțiuni directe ale 1,25-$(OH)_2$-D în metabolismul calciferolilor :

— creșterea acumulării în tegumențe a 7-dehidrocolesterolului,

— în rinichi inhibă 1 α hidroxilaza și stimulează 24 hidroxilarea 1,25-$(OH)_2$-D.

Influențează secreția mai multor peptide :

— PRL (în celulele hipofizare).

— osteocalcina (de către celulele osteoblast-like).

De asemenea 1,25-(OH)-D stimulează diferențierea celulară și a fost implicată în formarea osteoclastelor din precursori monocitari.

Asocierea alopeciei totale cu rezistența tisulară la 1,25-$(OH)_2$-D sugerează rolul acestui hormon în metabolismul firului de păr.

Mecanisme de acțiune. Pentru că metaboliții vitaminei D sînt steroizi, clasic s-a propus că ei acționează la nivelul genomului, ca orice hormon steroid (fig. 37.11). Foarte recent Norman și alții au propus încă un mecanism de acțiune, negenomic, care ar putea explica unele acțiuni rapide ale metaboliților vitaminei D, cum ar fi absorbția intestinală a calciului (Bradbeer, 1987).

Dozări serice. Principala dificultate este separarea cromatografică a metaboliților între ei și de alte substanțe cu care interferă (tabelul 37.III).

Tabelul 37.III

Vitamina D și metaboliții săi

Nume	G.m.	Abreviere	Nume generic	Concentrații seric
Vitamina D		D	Calciferol	4,18±1 nmol/l 1,6±0,4 ng/ml
Vitamina D$_3$	383	D$_3$	a) colecalciferol	
Vitamina D$_2$		D$_2$	b) ergocalciferol	
25 hidroxi-vitamina D	399	25 OHD	calcifediol	65 ±13 nmol/l 26,6±5,3 ng/ml
1,25 dihidroxi-vitamina D	415	1,25-$(OH)_2$-D	calcitriol	82 ±24 pmol/l 34,1±9,8 pg/ml
24,25 dihidroxi-vitamina D	415	24,25$(OH)_2$-D		3,13±0,96 nmol/l 1,3±0,4 ng/ml
25,26 dihidroxi-vitamina D	416	25,26$(OH)_2$-D		1,2±0,25 nmol/l 0/5±0,1 ng/ml

Glucocorticoizii

Glucocorticoizii au importante efecte *in vivo* pe metabolismul mineral și osos, iar bolnavii cu hipercortizolism fac osteoporoză. Aceasta a fost atribuită creșterii rezorbției osoase și diminuării formării osoase. În contrast cu efectele lor în vivo, în vitro glucocorticoizii au un efect inhibitor direct pe rezorbția osoasă, sugerînd că efectul observat în vivo este indirect.

Acesta poate fi datorat creșterii secreției PTH, realizată prin stimularea directă a glandelor paratiroide sau prin scăderea absorbției intestinale a calciului. Creșterea rezorbției osoase ar putea fi mediată de vitamina D, pentru că glucocorticoizii prezervă receptorul citosolic al 1,25-$(OH)_2D$, hormon care stimulează rezorbția osoasă în vitro.

Efectele directe ale glucocorticoizilor pe formarea osoasă sînt complexe. După administrarea lor pe termen scurt ei stimulează sinteza colagenului osos și activitatea fosfatazei alcaline, în timp ce după administrarea îndelungată efectul este inhibitor. Efectul stimulator al cortizolului pe sinteza colagenului osos ar putea fi mediat de factorii de creștere proprii osului, ai căror receptori sînt stimulați de cortizol. Glucocorticoizii sînt de asemenea necesari pentru producerea hepatică a somatomedinelor, sugerînd că unele efecte ale glucocorticoizilor pe os ar putea fi mediate de somatomedine.

După administrarea de durată apare scăderea importantă a sintezei DNA în osteoblaste și celulele precursoare cu scăderea consecutivă a sintezei colagenului și a proteinelor necolagene.

Glucocorticoizii, care indirect pot crește rezorbția osoasă, pot inhiba rezorbția în unele boli cum ar fi mielomul multiplu. Mecanismul pare să fie inhibarea rezorbției determinate de OAF (factor de activare osteoclastică).

Hormonii sexuali

Cunoașterea efectelor hormonilor sexuali asupra osului se bazează mai mult pe fapte de observație clinică. Astfel deficitul de estrogeni pare să fie factorul major al osteoporozei de postmenopauză, deși nu s-a demonstrat că estrogenii sînt mai scăzuți la femeile cu osteoporoză decît la cele fără osteoporoză. În același fel trebuie interpretat deficitul de androgeni în producerea osteoporozei la bărbați.

Principalele efecte ale deficitului de estrogeni și androgeni sînt creșterea rezorbției osoase, cu o creștere mai mică a formării osoase și deci o balanță negativă a masei osoase. S-a demonstrat recent (Duarte, 1988) că estradiolul și progesteronul stimulează secreția PTH de către țesutul paratiroidian uman. Pe de altă parte toate cele trei clase de hormoni sexuali se opun acțiunii PTH asupra osului și reduc calcemia și calciuria la bolnavii cu hiperparatiroidism primar.

Mecanismele de acțiune ale hormonilor sexuali sînt necunoscute. Androgenii suprarenali și gonadici stimulează formarea osoasă *in vivo* și *in vitro* prin efectele lor anabolizante, stimulînd sinteza componentei proteice a matricei.

Estrogenii protejază față rezoluția osoasă indusă prin infuzie de PTH (Cosman 1993). Recent (Colvard, 1989), au fost evidențiați receptori pentru estradiol și androgeni în culturi de celule osoase, dar aceștia nu par să fie abundenți în vivo. Estrogenii ar putea acționa indirect prin unul din mediatorii locali ai metabolismului osos (IGFI sau TGF beta).

O a doua intervenție potențială a estrogenilor în homeostazia calciului este interacțiunea cu metabolismul vitaminei D. Femeile în postmenopauză prezintă diminuarea modestă a absorbției intestinale a calciului, care este ameliorată de tratamentul cu estrogeni. S-a sugerat totuși că efectul estrogenilor de creștere a concentrației plasmatice a calcitriolului este datorat efectului pe proteina de legare a vitaminei D (DBP). Cu toate acestea, s-a demonstrat și un efect direct al estrogenilor pe absorbţia intestinală a calciului. Unele studii au sugerat că efectul estrogenilor de inhibiţie a rezorbţiei osoase ar putea fi datorat stimulării secreţiei de calcitonină. Această ipoteză nu a fost confirmată de studii recente (Tiegs, 1985) ale calcitoninei monomer circulante, care au arătat că nu există diferenţe în concentraţia acesteia la femeile cu osteoporoză faţă de cele fără osteoporoză.

Hormonii tiroidieni

Hormonii tiroidieni stimulează turnoverul osos, dar datorită unei cuplări deficitare, rezorbţia osoasă este dominantă şi masa osoasă diminuă. La producerea osteoporozei contribuie şi săderea concentraţiei calcitriolului în circulaţie, datorită efectului tiroxinei de inhibare a 1α hidroxilazei renale (Ingbar, 1986). Unii consideră că şi terapia cu hormoni tiroidieni produce osteoporoză, mai ales în postmenopauză. De asemenea, la hipertiroidieni cantitatea de osteid este crescută datorită creşterii turnoverului osos, dar mineralizarea matricei este normală.

Insulina

Insulina este un reglator al creşterii osului şi cartilajului, iar efectele sale sînt atît directe cît şi indirecte. La fel ca şi pentru alţi hormoni, unele din efectele sale sînt mediate de somatomedine.

Studii recente au demonstrat prezenţa de receptori specifici pentru insulină la nivelul cartilajului, responsabili pentru efectul stimulator pe sinteza proteoglicanilor. S-a demonstrat de asemenea că insulina stimulează sinteza colagenului tip I şi a proteinelor necolagene prin efect osteoblastic.

Efectul insulinei pe mineralizarea osoasă este probabil indirect fiind mediat de $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$, pentru că insulina stimulează $1\ \alpha$ hidroxilaza renală.

Hormonul de creştere (GH) şi somatomedinele

Deşi se ştia că GH stimulează elongaţia osoasă *in vivo*, efectele sale directe pe cartilaj nu au putut fi demonstrate in vitro. Aceasta a condus la ipoteza că efectele sale sînt indirecte, mediate de substanţe circulante, care iniţial au fost denumite factori de sulfatare şi mai tîrziu, somatomedine, care acţionează direct pe cartilaj.

O reputată somatomedină, insulin-like growth factor I(IGF I), denumită somatomedina A sau C, a fost purificată din plasma umană şi s-a dovedit că reacţionează cu receptori celulari specifici. O substanţă asemănătoare, IGF II, a fost de asemenea purificată din plasma umană, dar este mai puţin dependentă de GH şi mai puţin activă pe cartilaj.

S-a documentat bine faptul că nivelele IGF I reflectă nivelele GH : ele sînt crescute în acromegalie şi scăzute la nanicii cu deficit de GH. Dar există şi excepţii : valori scăzute ale IGF I în ciuda nivelelor crescute ale GH apar în nanismul Laron şi în malnutriţie, reflectînd defecte de receptor sau postreceptor la nivelul celulelor ţintă.

Numeroase studii au demonstrat că IGF au un efect stimulator pe sinteza colagenului de către osteoblaste şi un efect mai puţin specific pe proliferarea celulelor osoase.

Foarte recent s-a demonstrat că GH are efecte directe pe cartilaj. Zezulak și Green (citați de Isaksson) au propus recent un mecanism pentru acțiunile duale ale GH: GH stimulează diferențierea celulelor stem în celule angajate, a căror expansiune clonală este stimulată de IGF I, a cărui sinteză este stimulată de GH. Într-adevăr, astăzi se apreciază că IGF I este sintetizat în multe țesuturi extrahepatice, atît la făt cît și la adult, și că nivelele tisulare ale IGF I sînt reglate de GH. Aceste date sugerează că cel puțin o parte din acțiunea GH asupra cartilajului este locală, implicînd diferențierea celulelor stem și producerea locală de IGF I, care stimulează proliferarea condrocitelor angajate (Fig. 37.12). S-a mai sugerat că IGF, alături de alți factori de creștere, ar putea fi mediatorul cuplării formare-rezorbție.

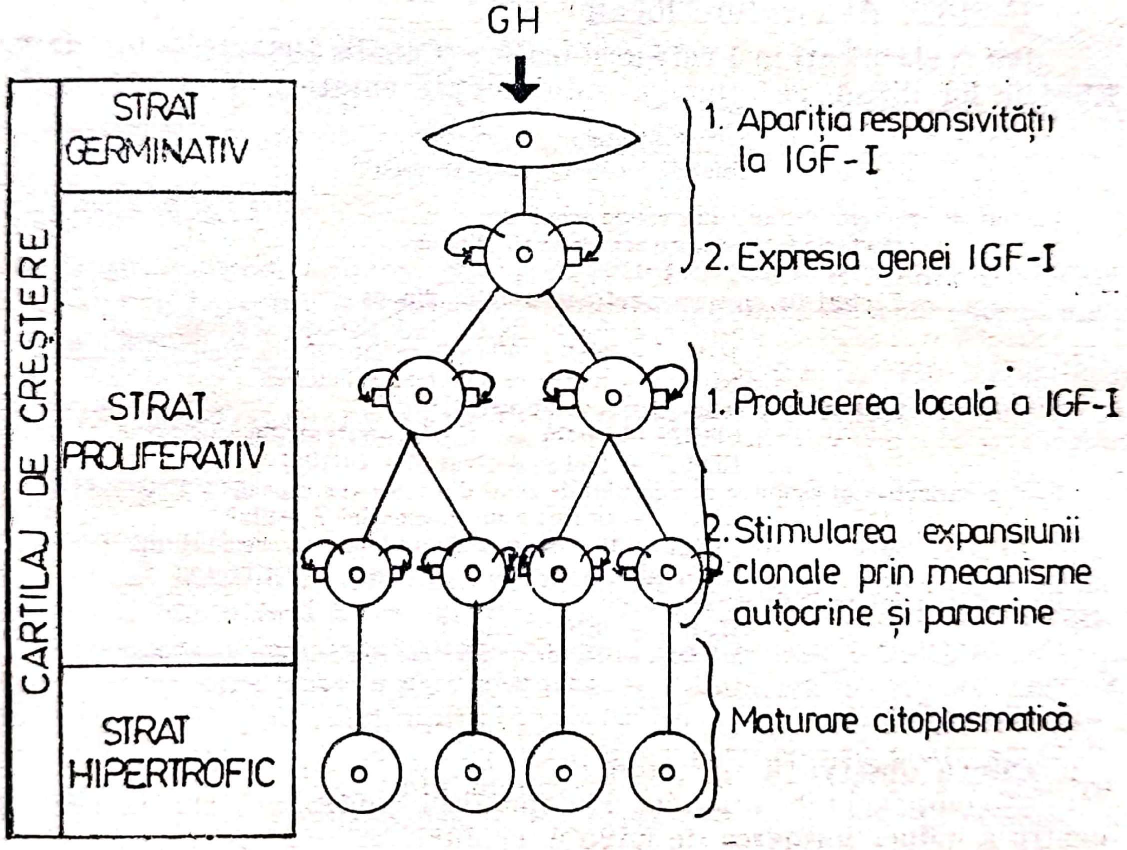

GH
CARTILAJ DE CREȘTERE
STRAT GERMINATIV
STRAT PROLIFERATIV
STRAT HIPERTROFIC
1. Apariția responsivității la IGF-I
2. Expresia genei IGF-I
1. Producerea locală a IGF-I
2. Stimularea expansiunii clonale prin mecanisme autocrine și paracrine
Maturare citoplasmatică

Fig. 37.12. — Modelul ipotetic al efectului stimulator al GH asupra creșterii longitudinale a osului (după O. G. P. Isaksson et al.).

Factorii de creștere

Factorii de creștere pot fi definiți operațional ca agenți care stimulează replicarea celulară și/sau anumite funcții celulare diferențiale. Ei acționează prin mecanism autocrin sau paracrin, semnalele transmițîndu-se la celulele țintă direct (via receptori celulari de suprafață) sau indirect (via joncțiuni intercelulare de tip gap).

Factorii de creștere sistemici

Factorii de creștere sistemici au fost izolați din ser și diferite țesuturi. Unii dintre ei au efecte similare somatomedinelor și sînt probabil reglatori ai creşterii, în timp ce alţii au activitate primar mitogenă şi rolul lor fiziologic nu este încă bine stabilit. Trei dintre aceşti factori, factorii de creştere derivaţi din fibroblaste, epiderm şi plachete (FGF, EGF, PDGF) au fost testaţi pentru efectele lor directe pe sinteza DNA, colagenului şi proteinelor necolagene ale osului. FGF şi EGF scad formarea osoasă prin inhibiţia sintezei colagenului. Totuşi aceşti 3 factori stimulează proliferarea precursorilor osteoblastici şi, ca mediatori ipotetici ai cuplării formare-rezorbţie, pot influenţa indirect formarea osoasă.

PDGF stimulează formarea osoasă, mai ales prin stimularea replicării celulare şi a sintezei proteinelor necolagene ale matricei, acţiune facilitată de cortizol. PDGF şi IGF par să fie iniţiatorii procesului de vindecare a osului după fracturi.

Factorii de creştere locali

Pot fi clasificaţi în 4 categorii majore (Canalis 1985) (tabelul 37.IV). Efectele lor directe pe formarea osului sînt prezentate în tabelul 37.V.

Tabelul 37.IV

Factori locali de creştere osoasă

- Factori de creştere obţinuţi din celule scheletice
  - Factori de transformare derivaţi din os
    - TGF beta
  - Factori de creştere „netransformaţi" din os
    - BDGF — factor de creştere derivat din os
    - IGF — factor de creştere cu acţiune similară insulinei
    - SGF — factor de creştere scheletică
  - Factori de creştere derivaţi din cartilaj
    - CDGF — factor de creştere derivat din cartilaj
    - CDF — factor derivat din cartilaj
- Factori inductivi ai osului şi cartilajului derivaţi din matricea osoasă
    - BMP — proteina morfogenetică a osului
    - CIF-A şi B — factori de inducere a cartilajului
    - CIF-A şi B — factori de inducere a cartilajului
- Factori de creştere derivaţi din celule sanguine
    - IL-1 — interleukina 1
    - MDGF — factor de creştere derivat din macrofag
    - OAF — factor de activare a osteoclastelor
- Prostaglandine

Cîteva observaţii se impun:

— componentele organice ale matricei conţin informaţia necesară pentru a induce formarea de novo a osului;

— unii din aceşti factori sînt chemotactici pentru osteoblaste şi deci joacă un rol important în recrutarea celulelor osteoprogenitoare în locurile de formare a osului;

— o ipotetică „proteină morfogenetică a osului", componentă necolagenă a matricei, este capabilă să inducă diferenţierea celulelor mezenchimale în precursori osteoblastici;

— mulţi dintre aceşti factori sînt similari cu IGF I şi PDGF;

— unele din aceste proteine par să îndeplinească funcţia de „factori de cuplare".

O menţiune aparte merită prostaglandinele, în special din seria E; ca reglatori ai creşterii osoase sînt implicate în ambele faze ale remodelării. De asemenea ele par să medieze unele efecte ale anumitor factori de creştere.

Tabelul 37.V

Efectele directe ale factorilor locali de creştere asupra formării osoase (după Canalis, 1985)

	Formare osoasă		
	sinteza DNA	sinteza colagenului	sinteza proteinelor necolagene
TGF β	crescută	fără efect	fără efect
BDGF	crescută	crescută	crescută
IGF	crescută	crescută	crescută
SGF	crescută	crescută	—
CDGF	—	—	—
CDF	crescută	crescută	crescută
BMP	crescută	fără efect	fără efect
CIF-A şi -B	—	—	—
IL-I	crescută	bifazică	crescută
MDGF	crescută	—	—
Limfokine	—	scăzută	scăzută
Prostaglandine	bifazică	bifazică	bifazică

Ionii (Ca, P)

Există o corelaţie între rata creşterii scheletice şi concentraţia serică a fosfaţilor în perioada de creştere. Fosfaţii stimulează de asemenea şi formarea matricei în vitro (vezi şi cap. 36).

FIZIOPATOLOGIA ŢESUTULUI OSOS

Osteoporoza

Osteoporoza * este o boală scheletică sistemică caracterizată prin masă osoasă scăzută şi deteriorarea microarhitectonicii ţesutului osos, cu creşterea în consecinţă a fragilităţii osoase şi a susceptibilităţii la fracturi.

Osteoporoza este o tulburare a remodelării osoase definită histologic prin reducerea masei osoase pe unitatea de volum, cu un raport normal minerale/matrice. Dat fiind faptul că procesul de remodelare este influenţat de numeroşi factori, nu este surprinzător că osteoporoza poate apare în numeroase situaţii. Principala manifestare clinică (rezultantă a scăderii masei osoase) este predispoziţia la fracturi după traumatisme minore.

Mecanisme fiziopatologice

Împărţirea tradiţională în osteoporoze primare (cauze necunoscute) şi osteoporoze secundare reflectă o înţelegere simplistă a etiopatogeniei multifactoriale a osteoporozei. Deşi la unii bolnavi există cauze majore de diminuare a masei osoase, este mai realistă aprecierea acestora ca factori de risc ale căror efecte sînt cumulate cu cele ale altor factori de risc mai puţin evidenţi (sau cu o contribuţie mai mică).

Spre deosebire de osteoporoza secundară, fiziopatologia osteoporozei primare este dificil de elucidat, din mai multe motive:

— diminuarea masei osoase se produce gradat (intervale lungi de timp);

---

* Reprezintă ultima definiţie adoptată la *Consensus Conference*, Hong Kong, 1993).

— este afectat în special osul trabecular, a cărui densitate se apreciază corect numai de puțină vreme (examinarea radiologică obișnuită nu decelează modificări decît atunci cînd s-a pierdut mai mult de 30% din masa scheletică);
— nu există încă criterii precise pentru diagnosticul fazelor precoce ale bolii;
— heterogenitatea factorilor cauzali, care nu este întotdeauna evidentă clinic și care necesită pentru identificare analiza histomorfometrică a osului.

Ținînd cont de „ecuația": masa osoasă = formare + rezorbție, se poate aprecia că reducerea masei osoase se poate produce prin:
— creșterea rezorbției osoase, absolută sau relativă;
— diminuarea formării osoase;
— anomalii ale cuplării formare-rezorbție.

Este interesant de observat că, deși nu există încă o explicație satisfăcătoare, osteoporoza apare indiferent de tipul turn-overului osos (crescut, scăzut sau normal).

Densitatea osoasă inițială

Densitatea osoasă depinde de cantitatea de os format în timpul creșterii și de rata ulterioară a diminuării masei osoase. S-a dovedit că predispoziția unei persoane de a face fracturi la vîrstă înaintată, cînd apare pierderea osoasă de vîrstă, este influențată de densitatea osoasă inițială; la rîndul ei aceasta este influențată de factorii genetici, hormonali, nutriționali și mecanici (Cooper 1990).

Vîrsta este cel mai important determinant empiric al masei osoase.

Diminuarea masei osoase cu vîrsta

Chiar după închiderea cartilajelor de creștere, masa osoasă crește radiar pînă la aproximativ 30 ani. După o perioadă de stabilitate, începe diminuarea osoasă legată de vîrstă. De-a lungul vieții, femeile pierd 35% din osul cortical și 50% din cel trabecular, în timp ce bărbații pierd numai 2/3 din aceste valori.

Așa cum s-a arătat, osul trabecular, avînd o suprafață mai mare, este mult mai activ metabolic decît osul cortical și deci mai receptiv la dereglările homeostaziei minerale. Atît pentru osul cortical cît și pentru cel trabecular patternul pierderii osoase este bifazic: o fază lentă, prelungită prezentă la ambele sexe și o fază accelerată tranzitorie care apare la femei după menopauză.

Patternul pierderii osoase este diferit la osul cortical față de cel trabecular. La ambele sexe, pierderea de os trabecular începe cu o decadă înaintea osului cortical; la femeile în premenopauză, pierderea de os trabecular este mult mai mare decît pentru osul cortical. De asemenea, în postmenopauză, faza accelerată a pierderii de os trabecular are inițial o rată mai mare decît în cazul osului cortical, dar o durată mai scurtă.

Mecanismele pierderii osoase cu vîrsta. Formarea și rezorbția osului nu sînt fenomene cu distribuție topografică întîmplătoare, ele desfășurîndu-se după o secvență precisă la nivelul unităților de remodelare osoasă (BRU). La începutul fiecărui ciclu de remodelare osoasă, în BRU, anterior inactivă, apar osteoclaste care timp de aproape 2 săptămîni construiesc un tunel în osul cortical sau o lacună pe suprafața osului trabecular. Apoi osteoclastele sînt înlocuite de osteoblaste care în cavitatea de rezorbţie construiesc noi unităţi structurale, pe o perioadă de 3—4 luni.

Impactul acestui proces este determinat de rata turnoverului osos şi de balanţa de remodelare (cantitatea relativă de os rezorbit şi format în fiecare unitate).

Rata turnoverului osos este determinată în special de frecvenţa activării de noi BRU. La adulţii tineri sănătoşi, cuplarea celor două faze ale remodelării este strînsă iar masa osoasă este conservată. Diminuarea masei osoase implică o cuplare defectuoasă a celor două faze, cu creştere absolută sau relativă a rezorbţiei. În această situaţie creşterea turnoverului osos determină pierderea de masă osoasă. O activitate osteoclastică excesivă poate determina perforarea şi chiar dispariţia unor trabecule în osul spongios, astfel încît formarea osoasă consecutivă este eliminată. În contrast, scăderea activităţii osteoblastice produce numai subţierea trabeculelor (Riggs, 1992).

Cele 2 faze de pierdere a masei osoase, lentă şi accelerată, identificate prin măsurători densitometrice, sînt asociate cu anomalii diferite ale remodelării. Faza lentă este mai ales consecinţa diminuării formării osoase. Faza accelerată apare la femei după menopauză şi este asociată cu o rată crescută a turnoverului osos, osteoclastele sînt în număr crescut şi fiecare produce o cavitate mai adîncă. Studiile kinetice cu calciu radioactiv au demonstrat că şi acreţia osoasă este crescută dar rezorbţia este şi mai crescută.

Scăderea funcţiei osteoblastelor. Concentraţiile serice ale unor factori de creştere (GH, IGF-I) scad cu vîrsta. Întrucît se consideră că factorii de creştere locali sau sistemici realizează cuplarea formare-rezorbţie, se presupune că anomalii ale acestora sînt responsabile de reglarea defectuoasă a funcţiei osteoblastelor.

Scăderea absorbţiei calciului. Absorbţia calciului scade cu vîrsta la ambele sexe, mai ales după 70 ani. Concentraţiile serice ale $1,25(OH)_2$-D scad cu aproximativ 50% cu vîrsta şi aceasta este probabil cauza absorbţiei scăzute a calciului. Deşi nu există o unanimitate de păreri în ceea ce priveşte scăderea calcitriolului *în ser*, recent s-a demonstrat scăderea concentraţiei calcitriolului *în os* la femeile vîrstnice (Sagiev, 1992).

Factori hormonali dependenţi de vîrstă. Creşterea secreţiei PTH cu vîrsta stimulează turnoverul osos prin creşterea numărului de unităţi de remodelare; dacă fazele remodelării sînt cuplate defectuos consecinţa este stimularea diminuării masei osoase. Foarte recent (Silverberg, 1989) s-a demonstrat o anomalie a secreţiei PTH ca răspuns la stimuli hipocalcemici, la femeile cu osteoporoză. S-a demonstrat de asemenea, scăderea amplitudinii şi frecvenţei pulsaţiilor PTH, la pacienţii cu osteoporoză (Harms 1989).

În ce priveşte calcitonina (hormon antirezorbtiv), date recente demonstrează că ea nu influenţează homeostazia scheletului axial, în timpul procesului de îmbătrînire (McDermott, Hurley, Raisz). În plus, date recente arată că nivelul plasmatic IRMA al calcitoniei nu variază, chiar la vîrste foarte înaintate (peste 90 ani) (Grigorie, Pereţianu, 1993).

Menopauza. Menopauza chirurgicală accelerează pierderea osoasă, proces împiedicat sau diminuat de substituţia estrogenică. Amploarea acestui proces de diminuare a masei osoase este de 10—15% pentru scheletul apendicular şi 15 — 20% pentru vertebre.

Studii epidemiologice bine controlate au demonstrat că administrarea de estrogeni la femei după menopauză scade incidența fracturilor (vertebrale, de col femural, tip Coles). La bărbați, scăderea funcției gonadice la vîrste înaintate nefiind regula, incidența fracturilor vertebrale este crescută numai la cei cu insuficiență gonadică severă.

Factori sporadici

Unele boli, intervenții chirurgicale, medicamente pot favoriza apariția osteoporozei. Cele mai obișnuite situații sînt : ovariectomia precoce, hipogonadismul (la bărbați), gastrectomia subtotală, hipertiroidismul, hemiplegia, BPOC, glucocorticoizii, anticonvulsivantele.

În contrast, obezitatea și diureticele tiazidice protejează împotriva osteoporozei.

Obezitatea acționează prin : stresul mecanic asupra scheletului, creșterea rezistenței osului la acțiunea PTH și 1,25-$(OH)_2$-D, creșterea conversiei periferice a androgenilor în estrogeni.

Diureticele tiazidice acționează prin creșterea conservării calciului la nivel renal.

Factori nutriționali

Necesitățile de calciu din dietă sînt relativ mari din cauza pierderilor obligatorii prin fecale și urină de aproximativ 150—250 mg/zi. Dacă calciul absorbit din dietă este insuficient, el este compensat cu cel osos. Necesarul zilnic din dietă s-a apreciat la 800 mg. Dacă la bărbați media ingestiei zilnice se apropie de această valoare, la femeile de vîrstă mijlocie sau mai mult, ingestia de calciu s-a apreciat la 550 mg/zi, iar la femeile cu osteoporoză și mai puțin. S-a apreciat că necesarul de calciu pe zi este de 1000 mg în premenopauză și 1500 mg în postmenopauză.

Un rol negativ s-a mai atribuit dietelor hiperproteice (cresc excreția urinară a calciului) și deficitului nutrițional de vitamină D.

Factori comportamentali

Rolul favorabil, protector, al exercițiului fizic, a fost de mult subliniat, cunoscîndu-se legătura directă care există între masa musculară și cea osoasă.

În schimb fumatul și consumul de etanol sînt factori de risc pentru osteoporoză ; etanolul inhibă formarea osoasă prin efect direct pe osteoblaste.

Forme clinice

(tabelul 37.VI)

Deși mecanismele fiziopatologice sînt mai complexe, în mod curent, în clinică, împărțirea osteoporozei se face încă în forme primare și forme secundare. Acest aspect este generat și de încă necunoașterea în ansamblu a mecanismelor de instalare a bolii (vezi mecanismele fiziopatologice). Diferența între osteoporoza primară și cea secundară nu este decît capacitatea cercetătorului de a decela o cauză. În acel moment orice formă este secundară. Dar, cum multiple cauze contribuie la etiopatogenia osteoporozei, există şi foarte multe cauze secundare. Viitorul va clarifica cu siguranţă conceptul de osteoporoză primară iar cercetările fenomenului de reducere cu vîrsta a masei osoase vor preciza cu mai multă acurateţe rolul anumitor factori în patogenia osteoporozei.

Tabelul 37.VI

Cauze de osteoporoză

I. Osteoporoză primară
- juvenilă
- idiopatică (adulţi tineri)
- involuţională (tip I şi II)

II. Osteoporoză endocrină
- hipercorticism
- hipertiroidism
- hiperparatiroidism
- hipogonadism
- hiperprolactinemie
- diabet zaharat

III. Boli gastrointestinale
- gastrectomie subtotală
- sindrom de malabsorbţie
- colestază cronică
- ciroză biliară primitivă
- malnutriţie severă

IV. Boli maligne
- mielom multiplu
- limfoame, leucemii
- mastocitoză sistemică
- carcinom diseminat

V. Tulburări ale structurii şi biosintezei colagenului
- a. Congenitale
  - osteogeneza imperfectă
  - homocistinuria
  - sindrom Ehlers — Danlos
  - sindrom Marfan
- b. Dobîndite

VI. Diverse
- imobilizare
- alcoolism cronic
- administrarea cronică de heparină
- artrită reumatoidă

Osteoporoza primară

Dat fiind că majoritatea cazurilor apar după vîrsta adultă, s-au descris forme de osteoporoză „de involuţie" şi forme ce apar la copii şi tineri. Deşi cauze secundare nu s-au evidenţiat este clar că patogenia acestor forme este diferită.

Osteoporoza de involuţie. Pe baza aspectelor clinice, modificărilor densitometrice şi hormonale şi a relaţiei cu menopauza şi vîrsta, Riggs a postulat existenţa a cel puţin două sindroame distincte de osteoporoză de involuţie (tabelul 37.VII)

Osteoporoza tip I („postmenopauză"). Această formă afectează în mod caracteristic femeile în decurs de 15—20 ani după menopauză. Rar, bărbaţii de aceeaşi vîrstă pot avea o formă de osteoporoză asemănătoare.

În afara caracteristicilor prevăzute în tabel este de menţionat că biopsia de creastă iliacă a demonstrat că turnoverul osos poate fi crescut (25%), normal (45%) sau scăzut (30%), dar chiar la cei din ultima situaţie s-a arătat că au avut anterior turnover crescut. Deci la unii bolnavi, în momentul diagnosticului clinic, boala poate fi stabilizată, fără a se mai pierde masă osoasă în continuare.

Secvenţa fiziopatologică implicată în producerea osteoporozei este următoarea: scăderea accelerată a masei osoase, diminuarea secreţiei de PTH şi creşterea secreţiei de calcitonină, scăderea activităţii 1 hidroxilazei renale cu diminuarea producerii de 1,25-$(OH)_2$-D şi deci scăderea absorb-

Tabelul 37.VII

Osteoporoza de involuţie

	Tip I	Tip II
Vîrsta	51—75 ani	70 ani
Raportul sexelor (F : M)	6 : 1	2 : 1
Pierderea osoasă: tip	trabecular	trabecular şi cortical
rată	accelerată	neaccelerată
Topografie fracturi	vertebrale radius distal	vertebre, col femural
Funcţia paratiroidiană	scăzută	crescută
Absorbţia calciului	scăzută	scăzută
Metabolizarea 25-OH-D în 1,25-$(OH)_2$-D	scăzută secundar	scăzută primar
Factori etiologici	factori legaţi de menopauză	factori legaţi de diminuarea osoasă cu vîrsta hiperparatiroidism secundar

ţiei calciului. Absorbţia defectuoasă a calciului agravează la rîndul său pierderea osoasă.

Toate femeile după menopauză sînt deficitare în estrogeni şi deci alţi factori trebuie să interacţioneze cu deficitul estrogenic pentru a determina susceptibilitatea.

În concluzie, osteoporoza de tip I este o extensie a fazei accelerate de diminuare a masei osoase în postmenopauză, asociată cu turnover osos crescut, perforarea şi chiar dispariţia de plăci trabeculare în osul spongios. Rapiditatea pierderii de masă osoasă şi dezorganizare a structurii trabeculare predispun la apariţia colapsului vertebral acut (Riggs, 1990).

Osteoporoză tip II („senilă"). Acest sindrom apare la bărbaţii şi femeile de peste 70 ani şi spre deosebire de tipul I, pierderea osoasă trabeculară şi corticală este proporţională. Cei mai importanţi factori legaţi de îmbătrînire cu rol fiziopatologic sînt: scăderea funcţiei osteoblastelor şi diminuarea producerii de 1,25-$(OH)_2$-D, care determină absorbţie deficitară a calciului şi hiperparatiroidism secundar. Spre deosebire de osteoporoza de postmenopauză, în osteoporoza de tip II subţierea lent progresivă a trabeculelor şi absenţa perforaţiilor rezorbtive predispun la deformări vertebrale gradate şi nedureroase (Riggs, 1990).

De subliniat că incidenţa fracturilor e dublă la femei datorită efectelor reziduale ale pierderii osoase accelerate după menopauză. Un studiu foarte recent (Pereţianu, Grigorie et al., 1993) arată că peste 90 ani incidenţa fracturilor femurale este scăzută, sugerînd factori complecşi în patogenia fracturilor la vîrste foarte mari.

Osteoporoza juvenilă. Apare la vîrste prepuberale (8—14 ani), debutează acut cu fracturi vertebrale multiple, şi are drept mecanism creşterea excesivă a rezorbţiei osoase.

Osteoporoza idiopatică a adulţilor tineri. Acest termen defineşte neobişnuita apariţie a osteoporozei la bărbaţi tineri sau femei în premenopauză, la care nu se găseşte nici un factor etiologic. Are o etiologie eterogenă, evoluţie variabilă (asemănătoare osteoporozei de involuţie sau rapid progresivă) şi numai biopsia osoasă permite diferenţierea ei de variantele osteogenezei imperfecte tardive.

Osteoporoza secundară

Osteoporoza endocrină

Excesul de glucocorticoizi. Osteoporoza apare în condiţiile excesului endogen sau exogen, cei mai expuşi fiind copiii şi bătrînii (mai ales femeile). Există o corelaţie pozitivă între durata (nu şi doza) tratamentului steroid şi gradul diminuării masei osoase. S-a demonstrat la animale, dar nu şi la om, că administrarea alternativă a dozei de glucocorticoizi ar fi mai puţin nocivă din acest punct de vedere.

Osteoporoza poate fi principala manifestare a hipercortizolismului endogen la adulţii tineri cu hiperplazie corticosuprarenală şi la bolnavii cu tumori maligne relativ indolente care produc ectopic ACTH (carcinomul medular tiroidian, carcinoidul, timomul). Osteoporoza este de asemenea o complicaţie importantă a terapiei cu glucocorticoizi. Bolnavii astmatici, care sînt trataţi cu corticosteroizi perioade lungi de timp, au o incidenţă crescută a fracturilor costale şi vertebrale.

Hipercorticismul endogen sau exogen, produce atît scăderea formării osoase cît şi creşterea rezorbţiei osoase, ceea ce conduce rapid la diminuarea masei osoase. Scăderea formării osoase este rezultatul inhibiţiei biosintezei colagenului şi al diferenţierii precursorilor osteoblastici. Creşterea rezorbţiei este probabil mediată indirect, posibil prin creşterea sensibilităţii osului la acţiunea PTH.

În plus, la aceşti bolnavi absorbţia calciului este defectuoasă, deşi acţiunea corticosteroizilor asupra metabolismului vitaminei D nu este bine definită.

Întrucît corecţia excesului cortizolic nu este însoţită întotdeauna de refacere a masei osoase, tratamentul profilactic este obligatoriu la bolnavii cu risc crescut.

Hipertiroidismul. Deşi în hipertiroidism turn-overul osos este crescut, în cele mai multe situaţii cuplarea funcţionează normal. Ca urmare osteoporoza simptomatică este rară, ea întîlnindu-se în situaţiile în care se asociază şi alţi factori de risc (de exemplu la femei după menopauză). S-a sugerat că şi excesul exogen de hormoni tiroidieni (tirotoxicoza factice) produce diminuarea semnificativă a masei osoase.

Hipogonadismul. Hipogonadismul (primar sau secundar) determină, la ambele sexe, creşterea incidenţei osteoporozei. De exemplu, incidenţa osteoporozei este crescută în sindromul Klinefelter şi în disgeneziile ovariene, deşi în aceste situaţii există probabil şi o anomalie genetică a maturaţiei osoase.

Acromegalia. Osteoporoza apare rar în acromegalie şi este probabil consecinţa hipogonadismului asociat. De fapt cei mai mulţi acromegali au masa osoasă (corticală şi trabeculară) crescută, datorită efectului anabolizant al hormonului de creştere.

Hiperprolactinemia. Hiperprolactinemia poate fi asociată cu osteoporoză, manifestată prin scăderea conţinutului mineral în radiusul distal. Corelaţia pozitivă dintre nivele circulante ale estrogenilor şi densitatea minerală osoasă la femeile cu hiperprolactinemie, sugerează că osteoporoza ar putea fi datorată hipogonadismului secundar.

Alte studii au arătat reducerea densității minerale osoase la femeile cu hiperprolactinemie, indiferent de nivelul estrogenilor și care a persistat după corecția chirurgicală a hiperprolactinemiei. S-ar putea deduce de aici că hiperprolactinemia *per se* poate determina reducerea masei osoase, dar mecanismul este neclar.

Diabetul zaharat. S-a observat reducerea masei osoase la bolnavii cu diabet zaharat, indiferent de tipul acestuia (I sau II) dar acest fapt este considerat de unii controversat. Datele provin mai ales din studiul șobolanilor diabetici. La om s-au observat hipercalciurie și hiperfosfaturie ameliorate de restaurarea normoglicemiei; nivelele serice ale PTH și ale metaboliților vitaminei D sînt normale. S-a mai postulat că deficitul de insulină determină direct reducerea formării osoase, nu s-a demonstrat încă creșterea riscului de osteoporoză la bolnavii cu diabet zaharat (tip I sau II).

Hiperparatiroidismul. Deși în hiperparatiroidism anomalia scheletică caracteristică este osteitis fibrosa, la 5% din bolnavi, mai ales femei în postmenopauză, apar osteopenie și fracturi vertebrale prin compresiune.

Boli gastrointestinale. Aceste boli produc atît osteoporoză cît și osteomalacie. Aproximativ 5% din bolnavii cu *gastrectomie subtotală*, mai ales în tipul Billroth II, dezvoltă astfel de asocieri.

În *sindroamele de malabsorbție*, absorbția calciului și a vitaminei D este deficitară; dacă deficitul este ușor, se produce osteoporoză, iar în cazuri mai severe osteomalacie.

În *sindroamele colestatice* cronice mecanismul leziunilor osoase este întreruperea circuitului enterohepatic al vitaminei D (osteomalacia din ciroza biliară primitivă).

Boli ale măduvei osoase. Osteoporoza difuză apare la 10% din bolnavii cu *mielom* și mai rar la cei cu alte *boli mieloproliferative*. Osteoporoza este mediată de creșterea producției locale de OAF (o limfokină cu proprietăți rezorbtive) de către celulele maligne.

Anomalii ale structurii și biosintezei colagenului

Boli congenitale (vezi și cap. 32). *Osteogenesis imperfecta.* Osteogenesis imperfecta include un grup heterogen de boli în care manifestarea majoră este osteopenia și tendința la fracturi osoase (fragilitate osoasă). Anomalii sînt de asemenea prezente și în alte țesuturi cum ar fi pielea, tendoanele, dinții și sclerele. În tabel este prezentată o clasificare bazată pe criterii clinice și genetice.

Tabelul 37.VIII

Clasificarea osteogenezei imperfecte

Tip	Descrierea	Mod de transmitere
I	Formă clasică, severitate moderată cu sclere albastre și surditate tardivă	autosomal dominant
II	Formă letală, perinatală	autosomal recesiv
III	Formă progresivă, deformantă; sclere normale, frecvent dentinogeneză imperfectă	autosomal recesiv
IV	Formă progresivă, deformantă	autosomal dominant

În tipul cel mai obișnuit de osteogeneză imperfectă, care este de asemenea heterogen clinic și biochimic, manifestările caracteristice sînt: subțierea tegumentelor și a sclerelor (colorația albastră e consecința pigmentării retinei vizibilă prin transparență) și laxitatea articulară. De asemenea în tegumente există diminuarea colagenului tip I și creșterea relativă a celui tip III. Fibrele colagene ale osului sînt subțiate, iar benzile de colagen au dimensiuni diferite.

Alte anomalii evidențiate:

— deleția unor porțiuni din genele ce codifică regiunile helixului sau extensiile din molecula de procolagen; delețiile majore care afectează lanțurile α_1(I) sînt letale spre deosebire de cele ce afectează lanțul α_2(I).
— substituție de aminoacizi care generează helixuri instabile.

În concluzie, în osteogenesis imperfecta anomaliile sintezei colagenului sînt scăderea sintezei colagenului tip I, prezența anormală în os a colagenului tip III sau V, creșterea hidroxilării reziduurilor de lizină, anomalii ale legării încrucișate (cross-linking) a fibrilelor de colagen.

Diagnosticul clinic este de obicei evident: oase fragile care se fracturează ușor, sclere albastre, surditate, afectarea mai multor membrii din familie.

În celelalte situații menționate în tabelul 37.VIII, defectul pare a fi tot în cross-linkingul fibrilelor de colagen.

Sindromul Ehlers-Danlos. Acest sindrom, cu cele 7 tipuri ale sale, este amintit doar în trecere întrucît manifestările osoase sînt minore: deformări și scolioză în tipurile II și VI.

Homocistinuria. Este o boală genetică datorată deficitului de cistationin sintetază și caracterizată prin: subluxație de cristalin, extremități lungi și subțiri, osteoporoză. Datorită deficitului enzimatic menționat se acumulează homocisteină care inhibă cross-linkingul moleculelor de colagen.

Sindromul Menkes. În această boală, transmisă prin cromozomul X, absorbția intestinală a cuprului este scăzută. Afectarea osoasă este de tip osteoporoză și seamănă cu cea din scorbut. Nu există încă o explicație satisfăcătoare a afecțiunilor osoase, deși s-a implicat deficitul de lisil-oxidază, enzimă ce necesită, pentru activare, cupru.

Boli dobîndite. Într-o serie de afecțiuni dobîndite metabolismul colagenului este alterat la nivelul transcripției, translației sau al modificărilor posttranslaționale (tabelul 37.IX). În anorexia nervoasă, malnutriția severă (pentru proteine și calciu) contribuie la producerea osteoporozei, alături de deficitul de estrogeni.

Tabelul 37.IX

Boli dobîndite sau situații în care sinteza colagenului este alterată

Tipul	Defectul
Osteoporoza idiopatică	Sinteză scăzută
Exces de glucocorticoizi	Sinteza scăzută
Scorbut	Sinteza scăzută (scăderea hidroxilării reziduurilor prolil)
Latirism	Scăderea liziloxidazei și a cross-linkingului
Deficitul de Cu	Scăderea liziloxidazei și a cross-linkingului
Administrarea de desferoxamină	Scăderea sintezei
Administrarea de analogi ai prolinei	Scăderea sintezei
Administrarea de penicilamină	Scăderea cross-linkingului

INV 137380

Cauze diverse. *Imobilizarea totală* determină pierdere de 1% din masa osoasă pe lună, afectînd mai ales osul trabecular al coloanei vertebrale. Mecanismul este mixt (reducerea formării + creşterea rezorbţiei), iar la remobilizare, masa osoasă se reface dacă trabeculele osoase nu au fost distruse (ci doar subţiate).

Heparina diminuă stabilitatea lizozomilor, eliberarea colagenazelor şi a altor enzime lizozomale, putînd fi responsabilă de pierderea osoasă.

În *poliartrita reumatoidă* la producerea osteoporozei concură administrarea de corticoizi şi imobilizarea.

Osteomalacia şi rahitismul

Definiţie. Aspecte histologice

Osul în care remodelarea se desfăşoară anormal poate fi caracterizat nu numai prin reducerea masei (osteoporoză) dar şi prin alterări ale relaţiei dintre faza minerală şi matrice. Defectele de mineralizare pot apare în osul care creşte (rahitism) ca şi în scheletul adult (osteomalacie).

Rahitismul este manifestarea epifizară a mineralizării defectuoase. Aspectul histologic al epifizei reflectă insuficienta mineralizare şi rezorbţie a cartilajului. Cartilajul de creştere se lărgeşte, iar arhitectura sa este dezorganizată. Dispoziţia columnară a condrocitelor distale este absentă iar zona de calcificare provizorie dispare; „limbi'' de cartilaj nemineralizat se extind în metafiză, unde sînt înconjurate de straturi largi de osteoid.

La adult, cînd osificarea encondrală a încetat, tulburările de mineralizare se manifestă exclusiv prin mineralizarea defectuoasă a osului nou format: *osteomalacie.* Este de subliniat faptul că nici în osteoporoză şi nici în osteomalacie osul nu este „demineralizat'', în sensul rezorbţiei mineralelor din os. În osteomalacie matricea fiind produsă normal dar incomplet mineralizată, histologic se observă lărgirea straturilor de osteoid; nu este crescută numai grosimea osteoidului (sute de µm faţă de 12 µm cît e normal) dar şi volumul acestuia ca şi suprafaţa osoasă acoperită de osteoid.

În mod normal la joncţiunea dintre osul mineralizat şi osteoid există un front de calcificare sau mineralizare, evidenţiabil prin colorare cu albastru de toluidină şi prin fluorescenţa în lumină UV a tetraciclinei administrate. Aceste fronturi de mineralizare sînt reduse sau absente în osteomalacie, caracteristică obligatorie pentru diagnostic alături de excesul de osteoid. În alte situaţii excesul de osteoid nu este consecinţa mineralizării defectuoase ci urmarea creşterii sintezei matricei organice (boala Paget, hipertiroidism). Evident în aceste cazuri nu se poate vorbi de osteomalacie. Distincţia clară dintre excesul de osteoid din osteomalacie şi cel datorat accelerării sintezei matricei nu este întotdeauna posibilă pentru că oasele bolnavilor cu tulburări de mineralizare sînt caracterizate prin combinaţii de osteomalacie şi osteitis fibrosa (consecinţă a hiperparatiroidismului secundar).

Această clarificare este posibilă prin marcarea cu tetraciclină.

Clasificare fiziopatologică

Există două etiologii majore ale osteomalaciei: tulburările sistemului endocrin al vitaminei D şi deficitul de fosfor. Dacă deficitul de fosfor

Tabelul 37.X

Sindroame osteomalacice

A. Tulburări ale sistemului endocrin al vitaminei D

1. Scăderea biodisponibilității
   - Insuficientă expunere la soare
   - Deficit nutrițional de vitamină D
   - Sindrom nefrotic
   - Malabsorbție
     - gastrectomie (în special Billroth tip II)
     - sprue
     - enterită regională
     - bypass jejunoileal
     - insuficiență pancreatică
     - sindroame colestatice
     - colestiramină
2. Metabolism anormal
   - Boli hepatice
   - Insuficiență renală cronică
     - rahitism dependent de vitamina D tip I
     - osteomalacie tumorală hipofosfatemică
     - hipofosfatemie legată de cromozomul X
     - hipoparatiroidism
     - acidoză cronică
     - anticonvulsivante
3. Răspuns anormal în țesuturile țintă
     - rahitism dependent de vitamina D tip II
     - boli gastrointestinale

B. Tulburări ale homeostaziei fosfatice

1. Scăderea absorbției intestinale
     - malnutriție
     - malabsorbție
     - antiacide cu hidroxid de aluminiu
2. Creșterea excreției renale
     - rahitism hipofosfatemic legat de cromozomul X
     - osteomalacie tumorală hipofosfatemică
     - sindrom De Toni-Debré-Fanconi
     - cistinoză
     - sindrom oculo-cerebral-renal (Löwe)
     - paraproteinemii
     - Boala Wilson
     - glicogenoze
     - galactozemie
     - tirozinemie
     - intoxicație cu cadmiu
     - neurofibromatoză

C. Deficit de calciu

1. Aport insuficient
2. Excreție renală excesivă
3. Malabsorbția Ca

D. Boli primare ale matricei osoase

1. Hipofosfatazia
2. Fibrogenesis imperfecta ossium
3. Osteomalacia axială

E. Inhibitori ai mineralizării

1. Aluminiu
2. Etidronat
3. Fenitoin
4. Fluoroză

determină o formă „pură" de osteomalacie, în deficitul de vitamină D osul este caracterizat din punct de vedere histologic printr-o combinație de osteomalacie și osteitis fibrosa. După cum se vede, contrar accepțiunii obișnuite osteitis fibrosa nu este o manifestare osoasă patognomonică pentru excesul de PTH, ea putînd exista în orice situație în care metabolismul osos este accelerat (boala Paget).

Cele mai multe condiții, care produc osteomalacie (tabelul 37.X) sînt însoțite de hipofosfatemie și unele de hipocalcemie. Excepția majoră este insuficiența renală cronică în care osteomalacia apare în prezența hiperfosfatemiei și normo- sau hipocalcemiei.

Cea mai bine cunoscută cauză de mineralizare anormală este deficitul de vitamină D. Altă situație în care mineralizarea este anormală este deficitul de fosfați; el acționează independent sau împreună cu alți factori predispozanți, de obicei sistemul endocrin al vitaminei D. Deficitul de calciu din dietă a fost implicat recent ca o cauză de rahitism și poate contribui la osteomalacia și osteoporoza bătrînilor. Dar osteomalacia și rahitismul pot apare în ciuda concentrațiilor normale ale calciului, fosforului și vitaminei D dacă matricea osoasă nu se poate mineraliza normal. De exemplu, deficitul de fosfatază alcalină, la bolnavii cu hipofosfatazie, poate determina mineralizare deficitară. Această enzimă cliveează pirofosfatul, un inhibitor al mineralizării, iar deficitul enzimei permite acțiunea acestui inhibitor. În sfîrșit, unele medicamente cum ar fi difosfonații și metalele grele (exemplu Al) interferă cu mineralizarea și produc osteomalacie sau rahitism.

În tabelul 37.XI este prezentată o clasificare patogenică a osteomalaciei și rahitismului. Evident unele boli afectează mineralizarea prin mecanisme multiple și ele sînt regăsite în mai multe locuri în această clasificare.

Tabelul 37.XI

Mecanisme de producere a osteomalaciei

Mecanism	Exemplu
Sinteza matricei mai rapidă decît rata mineralizării	Hiperparatiroidism postoperator (osteitis fibrosa preoperator)
Sinteza anormală a matricei	*Fibrogenesis imperfecta ossium*
Cantitate insuficientă de fosfați în locurile de mineralizare, ca o consecință a hipofosfatemiei	Pierdere de fosfați la nivelul tubilor renali
Cantitate insuficientă de calciu și fosfați în locurile de mineralizare	Deficit de vitamină D, sindrom de malabsorbție
pH prea scăzut în locurile de mineralizare	Acidoză sistemică
Nivele inadecvate de vitamină D în locurile de mineralizare	Deficit de vitamină D, stări de rezistență la vitamina D
Concentrație excesivă a inhibitorilor mineralizării	Hipofosfatazia, intoxicații cu Al

Tulburări ale sistemului endocrin al vitaminei D

Scăderea biodisponibilității

Reducerea expunerii la soare. Acest mecanism este important în țările cu climă temperată, în care expunerea la soare (deci la radiații UV) este în mod natural redusă în anotimpurile reci.

Deficitul nutrițional de vitamină D. Factorii predispozanți sînt: prematuritatea, creșterea rapidă, și dietele sărace în vitamina D. În particular, laptele uman și cel de vacă sînt surse inadecvate de vitamină D. De aici necesitatea suplimentării cu vitamină D a dietelor copiilor, mai ales pînă la 2 ani. La bătrîni există de obicei o combinație între reducerea expunerii la soare și aportul alimentar redus.

Sindromul nefrotic. Așa cum s-a arătat, metaboliții vitaminei D circulă în aer strîns legați de o proteină transportoare (DBP) cu o greutate moleculară de 8000 D. Bolnavii cu sindrom nefrotic pierd cantități substanțiale de DBP în urină și în consecință au nivele serice scăzute ale metaboliților vitaminei D.

Sindroamele de malabsorbție. În această situație pierderile fecale de vitamină D apar din mai multe motive:

— s-a arătat importanța chilomicronilor pentru absorbția vitaminei D; bolile care afectează căile biliare, pancreasul, regiunea medie și distală a intestinului subțire reduc eficiența acestui proces.

— vitamina D endogenă și metaboliții săi intră în circuitul enterohepatic; bolile care afectează porțiunea distală a intestinului subțire întrerup acest circuit. Medicamente, cum ar fi colestiramina leagă metaboliții vitaminei D, crescîndu-le excreția fecală.

Leziunile osoase produse sînt frecvent rezultatul unei combinații de osteomalacie și osteoporoză.

Metabolism anormal al vitaminei D

Boli hepatice. Producția hepatică de 25-OH-D nu este supusă unui control strict, nefiind afectată prea mult de sindroamele colestatice sau de bolile parenchimului hepatic. Nivelele circulante scăzute ale 25-OH-D pot fi atribuite: reducerii sintezei hepatice a DBP, nutriției deficitare, malabsorbției.

Insuficiența renală cronică. Osteodistrofia renală este denumirea generică care cuprinde leziunile complexe ale oaselor, care sînt prezente la majoritatea bolnavilor cu insuficiență renală cronică avansată. Componentele ei majore sînt osteomalacia (reflectînd în parte deficitul de vitamină D) și osteitis fibrosa (reflectînd secreția excesivă de PTH); un rol minor îl joacă osteoporoza și osteoscleroza.

La producerea osteomalaciei contribuie:

— concentrațiile scăzute ale 1,25-$(OH)_2$-D, consecință a deficitului de 1 α hidroxilază, realizat prin leziunea renală care a produs IRC și prin hiperfosfatemie;
— hiperfosfatemia (consecință a diminuării excreției renale);
— acidoza;
— depunerea de Al, Mg în frontul de mineralizare;
— alterarea sintezei colagenului și a maturării cristalelor osoase.

Rahitism dependent de vitamina D — Tip I. Este o boală rară, autosomal recesivă, în care producerea de 1,25-$(OH)_2$-D este scăzută datorită unui deficit renal selectiv de 1 α hidroxilază. Rahitismul produs este tipic, este diagnosticat la vîrsta de 4—12 luni şi nu răspunde la dozele de ergocalciferol utilizate în rahitismul nutriţional. Tratamentul se face cu doze mari de ergocalciferol sau cu doze fiziologice de calcitriol.

Osteomalacia hipofosfatemică tumorală. Este un sindrom paraneoplazic care apare la adulţi tineri şi se manifestă ca osteomalacie hipofosfatemică progresivă cu normocalcemie. Îndepărtarea tumorii (de obicei mică şi benignă) amendează dramatic tulburarea metabolică. Pentru că bolnavii afectaţi au fosfaturie şi nivele serice scăzute ale 1,25-$(OH)_2$-D, s-a sugerat producerea de către tumoră a unor factori care inhibă atît producerea 1,25-$(OH)_2$-D cît şi reabsorbţia tubulară a fosfaţilor. Tumorile implicate, de obicei de origină mezenchimală, sînt : hemangiomul sclerozant şi cavernos, tumori osifiante şi neosifiante ale osului, dar şi alte circumstanţe cum sînt : displazia fibroasă a osului, nevi bazocelulari, neurofibromatoză.

Hipofosfatemia legată de cromozomul X (rahitism rezistent la vitamina D). Această afecţiune este caracterizată prin pierdere renală excesivă a fosfaţilor, hipofosfatemie şi scădere minoră a producerii de 1,25-$(OH)_2$-D. Deşi cele mai multe cazuri sînt diagnosticate în copilărie şi se transmit dominant legat de cromozomul X, pot apare cazuri sporadice şi la adulţi cu transmisie autosomală.

Anomalia primară este a transportului tubular al fosfaţilor ce determină eliminarea urinară crescută a fosfaţilor, metabolismului vitaminei D fiind afectat secundar.

Hipoparatiroidism. Deşi PTH este un stimulator al producerii 1,25-$(OH)_2$-D, în absenţa sa osteomalacia apare rar.

Acidoza metabolică cronică. Osteomalacia apare mai ales în cazurile care asociază fosfaturie cum ar fi acidozele tubulare renale proximale. Nu se ştie dacă este afectat şi metabolismul renal al vitaminei D.

Anticonvulsivante. S-a observat că administrarea cronică de anticonvulsivante (fenitoin şi fenobarbital) produce rahitism sau osteomalacie. Mecanismele propuse sînt :

— aceste medicamente au proprietăţi de inducţie enzimatică în ficat, unde pot modifica metabolismul vitaminei D ; se explică astfel nivele scăzute ale 25-OH-D observate ;

— anticonvulsivantele inhibă parţial răspunsul intestinului şi osului la acţiunea calciferolilor în vitro.

Anomalii ale răspunsului ţesuturilor ţintă

Rahitism dependent de vitamina D — Tip II. Această formă rară de rahitism este caracterizată prin nivele serice crescute ale 1,25-$(OH)_2$-D înainte şi în timpul tratamentului ; ocazional nu se observă nici un răspuns calcemic chiar la doze farmacologice de calciferoli. Totuşi la majoritatea copiilor afectaţi, hipocalcemia se corectează cu calcitriol 10—20 µg/zi. În unele familii, copiii afectaţi au şi alopecie totală.

Studiile în culturi de fibroblaşti cutanaţi au arătat următoarele tipuri de anomalii de receptivitate la vitamina D :

— absenţa receptorilor ;

— scăderea numărului de receptori, dar cu afinitate normală ;

— lipsa translocării complexului hormon-receptor în nucleu;
— în situaţiile de receptori „normali" s-au găsit modificări de tip postreceptor.

Boli gastrointestinale. Într-o serie de afecţiuni (sprue, intestin scurt, enterită regională) malabsorbţia calciului şi fosforului nu apare numai datorită deficitului de vitamină D dar ca urmare a diminuării suprafeţei de absorbţie, steatoreei şi tranzitului rapid.

Tulburări ale homeostaziei fosfaţilor

Spre deosebire de hipofosfatemia acută, hipofosfatemia cronică poate produce rahitism sau osteomalacie independent de alţi factori predispozanţi. Totuşi, situaţiile cele mai importante în care hipofosfatemia produce osteomalacie sau rahitism includ şi alte anomalii care interferă cu mineralizarea osoasă.

Mecanismele hipofosfatemiei au fost prezentate în cap. 36. De aceea, aici vor fi subliniate cîteva aspecte ale hipofosfatemiei din leziunile tubulare renale. 80—90% din fosfaţii filtraţi de glomeruli sînt reabsorbiţi mai ales în tubul proximal. Acest proces este controlat de PTH care reduce reabsorbţia tubulară a fosfaţilor şi probabil şi de vitamina D care are efect contrar. Multe boli care afectează conservarea fosfaţilor la nivel renal asociază osteomalacie. În afară de hipofosfatemia legată de cromozomul X şi cea tumorală care au fost prezentate mai sus, o menţiune aparte merită sindroamele Fanconi, care de asemenea asociază osteomalacie. Aceste sindroame includ un grup eterogen de boli rare care sînt caracterizate prin fosfaturie, aminoacidurie, glucozurie şi bicarbonaturie; în plus frecvent există acidoză moderată şi hipercalciurie.

În general, osteomalacia şi rahitismul asociate cu boli tubulare renale proximale răspund numai la doze mari de vitamină D. Leziunile osoase reflectă efectele combinate ale acidozei sistemice, hipofosfatemiei şi metabolismului anormal al vitaminei D.

Deficitul de calciu

Rahitismul prin deficit de calciu, cu nivele serice crescute ale 1,25-$(OH)_2$-D, a fost documentat în 3 situaţii; în fiecare din ele necesarul scheletic de calciu depăşeşte capacitatea de aport prin absorbţie intestinală a calciului:
— rahitismul poate apare în cursul creşterii rapide a copiilor care consumă diete sărace în calciu. În acest grup calcemia este menţinută în limite normale prin creşterea compensatorie a PTH şi 1,25-$(OH)_2$-D.
— rahitismul produs de deficitul vitaminei D sau 25-OH-D este asociat cu concentraţii crescute ale 1,25-$(OH)_2$-D în timpul fazei de remineralizare a tratamentului. Dacă tratamentul se face cu 25-OH-D, fluxul mineral în oase susţine hipocalcemia şi hiperparatiroidismul secundar, astfel încît concentraţiile 1,25-$(OH)_2$-D sînt de 3 ori mai mari decît normalul, pentru cîteva luni.
— absorbţia intestinală nu furnizează suficient calciu şi fosfor oaselor în creştere copiilor ce au suferit de prematuritate severă; aceasta reflectă combinaţia dintre capacitatea intestinală redusă de a răspunde la acţiunea 1,25-$(OH)_2$-D şi dezechilibrul dintre necesităţile minerale ale scheletului şi aportul prin dietă.

Boli primare ale matricei osoase

Hipofosfatazia. Hipofosfatazia este o boală familială transmisă autosomal recesiv. Copii cu această boală dezvoltă o formă severă de rahitism, în timp ce la adulţi apare predispoziţia de a face fracturi.

Manifestările biochimice caracteristice sînt:

— concentraţii serice scăzute ale fosfatazei alcaline, datorită deficitului izoenzimei osoase;

— creşterea marcată, în ser şi urină, a fosforiletanolaminei şi mai redusă a pirofosfatului.

Analiza oaselor persoanelor afectate relevă absenţa sau deficitul sever al activităţii fosfatazei alcaline în osteoblaste. Creşterea excreţiei urinare a fosforil-etanolaminei şi pirofosfatului este rezultatul creşterii nivelelor plasmatice ale acestor compuşi, care sînt substratului natural al fosfatazei alcaline osteoblastice. Unele substanţe, folosite drept substrat de fosfataza alcalină, ar putea fi inhibitori ai mineralizării care trebuie să fie clivaţi pentru ca mineralizarea să se desfăşoare normal. Această explicaţie este susţinută de observaţia că administrarea de difosfonaţi (analogi ai pirofosfatului dar rezistenţi la acţiunea fosfatazelor) produce osteomalacie.

Fibrogenesis imperfecta ossium. Fibrogenesis imperfecta ossium este o boală rară care apare la indivizi de vîrstă mijlocie şi produce dureri osoase severe şi imobilizare progresivă. Radiografic se constată simetric trabecule dense (grosiere), reacţie periostală şi calcificări în ţesuturile moi. Aspectul aminteşte de boala Paget, confuzie creată şi de fosfataza alcalină serică crescută. Diagnosticul este pus pe demonstrarea pierderii birefringenţei normale a fibrelor colagene în lumină polarizată. Microscopia electronică arată dezorganizarea fibrilelor colagenului osos. Se presupune că dezorganizarea colagenului împiedică mineralizarea normală.

Osteomalacia axială. Spre deosebire de fibrogenesis imperfecta ossium, osteomalacia axială nu este dureroasă, afectează numai scheletul axial, colagenul are o structură normală, iar fosfataza alcalină este de asemenea normală. Nu se cunoaşte încă mecanismul tulburării mineralizării osoase.

Inhibitori ai mineralizării

Aluminiul. Bolnavii supuşi hemodializei şi cei alimentaţi parenteral în exclusivitate fac osteomalacie. Se consideră că în aceste situaţii aportul de aluminiu blochează mineralizarea normală prin acumulare în frontul de mineralizare.

Difosfonaţii. Difosfonaţii sînt analogi sintetici ai pirofosfatului, în care legătura P—O—P înlocuieşte legătura P—C—P. Ei se adsorb pe mineralele osului şi sînt utili ca radiofarmaceutice în scintigrafia osoasă. In vitro şi in vivo difosfonaţii inhibă cristalizarea şi rezorbţia fosfatului de calciu. Unii analogi blochează selectiv rezorbţia osoasă. Etidronatul, singurul difosfonat introdus pînă acum în clinică, produce osteomalacie la doze mai mari de 5—10 mg/kg corp.

Fluorurile. Fluorurile stimulează formarea osoasă, dar administrate în doze mari fără aport alimentar de calciu, produc tulburări ale mineralizării. Ingestia cronică de fluorură (mai mult de 20 mg/zi) produce fluoroză scheletică, manifestată prin artralgii, formare de os nou periostal, osteoscleroză, cifoză. Suprafața și grosimea stratului de osteoid sînt crescute, iar dimensiunile cristalelor osoase sînt reduse.

Nu s-a dovedit încă dacă fluorurile ar produce osteomalacie prin interacțiune directă cu cristalele osoase.

Aspecte biochimice

În tabelul 37.XII sînt prezentate modificările biochimice din cele mai obișnuite forme de osteomalacie. Iar în tabelul 37.XIII sînt trecute cîteva din caracteristicile osteoporozei și osteomalaciei.

Tabelul 37.XII

Manifestări biochimice în formele obișnuite de osteomalacie

Boala	Plasmă				Excreția urinară a calciului
	Ca	P	Bicarb.	F.A.	
Deficitul clasic de vitamină D	N	↓	N/ ↓	N/ ↑	↓
Deficit de reabsorbție tubulară a fosfaților	N	↓	N/ ↓	N/ ↑	N
Acidoze	N/ ↓	↓	↓	↑	N/ ↑
Osteodistrofia renală	↓ /N	↑	↓	↑	↓

N = normal; ↑ = crescut; ↓ = scăzut

Tabelul 37.XIII

Diagnosticul diferențial dintre osteoporoză și osteomalacie

	Masa osoasă totală	Raportul minerale/ matrice	Ca și P plasmatic	F.A. plasmatic	Aspect radiografic (zone Looser)
Osteoporoză	redusă	normal	de obicei normale	N	absente
Osteomalacie	redusă, normală sau crescută	redus	frecvent anormale	↑	frecvent prezente patognomonice

Osteoscleroza

Definiție. Nomenclatură. Mecanisme fiziopatologice generale

O serie de boli au drept caracteristică comună creșterea masei osoase pe unitatea de volum, pe care unii o denumesc osteoscleroză iar alții hiperostoză. Această creștere a masei osoase (și nu a mineralizării pe unitatea de masă osoasă) este identificată radiografic prin creșterea densității osoase, adesea asociată cu grade variabile de alterare a arhitecturii osoase.

Creșterea masei osoase poate fi realizată prin accelerarea sintezei și mineralizării matricei osoase sau prin scăderea rezorbției osoase; în majoritatea acestor boli distincția nu este însă posibilă.

Cînd depoziția osoasă este rapidă, osul nou format poate fi de tip fibros, dar dacă procesul este cronic se formează os lamelar. Osul nou format poate fi localizat subperiostal, în osul compact al corticalei, sau în trabeculele osului spongios. În zona medulară osul nou este depozitat pe, și între trabecule și astupă spațiile medulare. Exemple tipice pentru acest tip de răspuns sînt modificările din zonele adiacente tumorilor sau proceselor infecțioase.

În unele boli, creșterea masei osoase are o distribuție focală (exemplu osteopoikiloza), în timp ce altele afectează întreg scheletul (exemplu forma malignă a osteopetrozei la copii).

De obicei mecanismul creșterii masei osoase nu este prin creșterea excesivă a raportului minerale/matrice, cu excepția osteopetrozei (dar unde intervin și alte mecanisme cum ar fi diminuarea rezorbției osoase). În unele boli, cum ar fi osteoscleroza din insuficiența renală, masa osoasă și densitatea osoasă radiografică sînt crescute, chiar dacă osul nou format este prost mineralizat și conține straturi largi de osteoid.

Aspecte radiografice sugestive de osteoscleroză pot fi văzute ocazional în asociere cu osteitis fibrosa din hiperparatiroidismul primar. După îndepărtarea cauzei hiperparatiroidismului, rata rezorbției osoase scade brusc, iar predominența formării osoase duce la apariția de zone osoase cu densitate mai mare decît în osul vecin.

În hipotiroidism sînt scăzute atît rata formării cît și cea a rezorbției osoase, dar balanța este adesea în favoarea formării unui os cu densitate crescută și arhitectură normală.

În unele boli, cum sînt cele care afectează funcția tubilor renali se pot întîlni aspecte mixte de creștere a densității osoase și osteomalacie.

În afara de modificarea densității osoase, în multe din bolile cu osteoscleroză este afectată și forma normală a oaselor consecință a tulburărilor procesului de modelare osoasă.

Clasificare histomorfometrică

Întrucît patogenia acestor boli este diversă și adesea necunoscută, iar histologic sînt indistincte, mai utilă este prezentarea unei clasificări radiologice, de mai mare valoare practică (tabelul 36.XIV).

Osteoscleroza trabeculară

Este cea mai frecventă formă de osteoscleroză și este întîlnită în 3 mari circumstanțe etiologice.

Boli neoplazice. Unele carcinoame (prostatic, mamar) și unele cancere hematologice (mielom, limfoame) pot realiza aspecte radiologice de osteoscleroză generalizată; prezența simultană a leziunilor blastice sau litice localizate permite de obicei diagnosticul radiologic de malignitate.

Tabelul 37.XIV

Cauze de osteoscleroză

A. Osteoscleroza predominent trabeculară
  Cauze neoplazice
    carcinom prostatic și mamar, adenocarcinom gastrointestinal, carcinoid, mielom, limfom, leucemie
  Cauze hematologice
    siclemie, mastocitoză sistemică, mielofibroză, policitemia vera
  Cauze metabolice
    osteodistrofia renală, boala Paget, hiperparatiroidism primar, fluoroză, rahitism rezistent la vitamina D, hipotiroidism, acromegalie, beriliu, arsenic, plumb, bismut

B. Osteoscleroza mixtă corticală și trabeculară
  — Osteopetroza
    — malignă (congenitală)
    — benignă (tardivă)
  — Picnodisostoza
  — Scleroosteoză

C. Osteoscleroza predominent corticală
  — Osteoartropatia hipertrofică
  — Pahidermoperiostoza
  — Intoxicație cu vitamina A
  — Displazia diafizară progresivă (boala Camuratti — Engelmann)
  — Hiperfosfatazia ereditară
  — Hiperostoza endostală
    — boala Van Buchem (*hiperostosis corticalis generalisata*)
    — autosomal dominantă (boala Worth)

D. Osteoscleroza focală
  — Osteopoikiloza
  — Osteopatia striată
  — Meloreostoza
  — Hiperostoza frontală internă

Alte boli hematologice. În 40% din cazurile de metaplazie mieloidă cu mielofibroză apare osteoscleroză difuză; aspecte asemănătoare realizează și policitemia vera și mastocitoza sistemică. Siclemia realizează aspecte mixte de osteoscleroză și osteonecroză.

Tulburări metabolice. În osteodistrofia renală este caracteristică osteoscleroza platourilor vertebrale, a metafizelor oaselor lungi și a craniului. Osteoscleroza difuză este un aspect rar în formele tardive ale bolii Paget. Osteoscleroza este și o manifestare a ingestiei exagerate de fluoruri, din apă în unele țări, sau în cursul tratamentului osteoporozei. Intoxicația cu metale grele produce de asemenea osteoscleroză.

Osteoscleroza mixtă corticală și trabeculară

Osteopetroza (sindrom Albers-Schonberg, boala oaselor de marmură). Osteopetroza constituie un grup heterogen de boli caracterizate prin creșterea conținutului mineral al oaselor și este rezultatul deficienței mecanismului de cuplare formare-rezorbție.

Funcționarea deficitară a osteoclastelor determină alterarea proceselor de modelare și remodelare osoasă și creșterea opacității demonstrată radiologic. Boala produsă experimental la animale, poate fi vindecată prin transfer de celule stem hematopoetice de la șoarecii sănătoși la cei bolnavi. Reciproca este de asemenea adevărată: transferul de celule stem de la animalele bolnave la cele neafectate produce osteoscleroză. Aceste experimente au dovedit că osteoclastele provin din celulele stem hematopoetice şi nu din celule mezenchimale, şi au localizat cauza bolii în disfuncţia osteoclastelor. Anomalia moleculară osteoclastică şi cauzele heterogenităţii bolii la om nu au fost încă elucidate.

Trei forme clinice au fost descrise în multiheterogenitatea bolii ; ele au ca element de diferenţiere vîrsta debutului.

Osteopetroza infantilă (*letală, malignă*). Această boală rară, transmisă autosomal recesiv, se manifestă la scurt timp după naştere. Osteoscleroza generalizată oblitereazǎ spaţiile medulare, ceea ce produce hematopoeză extramedulară cu hepatosplenomegalie şi hipersplenism. În ciuda aspectului dens, solid, osul osteopetrotic este fragil şi fracturile sînt frecvente. Monocitele din sîngele periferic sînt deficitare funcţional (în special fagocitoza) ceea ce predispune la infecţii (inclusiv osteomielită) ; acest aspect este interesant din cauza relaţiei dintre monocitele circulante şi osteoclaste.

Biopsia osoasă relevă un număr crescut de osteoclaste dar şi absenţa lacunelor Howship (lipsa rezorbţiei osoase active).

Unele cazuri au fost tratate cu succes prin transplant de măduvă osoasă. După transplant s-a observat reducerea densităţii osoase, apariţia modelării osoase normale, ameliorarea parametrilor hematologici şi neurologici ; în plus s-a observat ameliorarea capacităţii bactericide a fagocitelor mononucleare periferice. Deci, la om ca şi la animale, osteopetroza malignă este datorată unui deficit funcţional osteoclastic, care poate fi înlăturat prin transplant de celule stem hematopoetice normale.

Osteopetroza neletală precoce. Este o formă de osteopetroză autosomal recesivă, care apare în copilărie şi se deosebeşte de cea anterioară prin faptul că nu este letală. Alte manifestări distinctive sînt : calcificarea ganglionilor bazali şi acidoză tubulară renală distală (tip I). Ameliorarea spontană în timp a anomaliilor scheletice a fost pusă pe seama acidozei care produce solubilizarea mineralelor din oase.

În eritrocitele bolnavilor s-a evidenţiat deficitul complet al anhidrazei carbonice tip II, deficit ce ar putea fi generalizat (deşi nu s-a demonstrat). Acest fapt este important pentru că anhidraza carbonică tip II joacă un rol cheie în medierea răspunsului osos al osteoclastelor.

Osteopetroza tardivă. Această boală, transmisă autosomal dominant, este mai frecventă şi mai puţin severă decît formele descrise, putînd fi descoperită ocazional pe radiografiile osoase.

Picnodisostoza. Picnodisostoza este o boală transmisă autosomal recesiv, asemănătoare osteopetrozei, dar cu manifestări şi evoluţie mai benigne. În afară de osteoscleroza generalizată, se mai constată : statură mică, suturi craniene distanţate, hipoplazia mandibulei, persistenţa dentiţiei deciduale şi acroosteoliza progresivă a falangelor terminale. Longevitatea nu este afectată, iar cei afectaţi se prezintă la medic pentru fracturi repetate. Într-un caz s-au observat intermitent valori crescute ale calcitoninei ca şi ale răspunsului acestui hormon la testele de stimulare (calciu, glucagon).

Osteoscleroza corticală

Osteoartropatia hipertrofică. Osteoartropatia hipertrofică definește formarea subperiostală de os nou, la nivelul oaselor lungi (tibie, fibulă, radius, ulnă). Adesea se însoțește de hipocratism digital. Patogenia este necunoscută, deși s-a observat creșterea fluxului sanguin în oasele afectate și uneori răspunsul bun la vagotomie. Osul nou format este inițial separat dar apoi fuzionează cu corticala. Cauzele cele mai frecvente sînt:

- — pulmonare: carcinom bronșic, tumori pleurale, abces pulmonar;
- — hepatice: boli hepatice cronice;
- — intestinale: boala Crohn, colita ulceroasă;
- — boli congenitale cianogene de cord; deși mai frecvent apare numai hipocratismul digital.

Pahidermoperiostoza. Pahidermoperiostoza este o afecțiune familială în care formarea periostală de os nou apare de la pubertate și în aceeași distribuție ca în osteopatia hipertrofică. Clasic, mai include hipocratism digital important și tegumente îngroșate, uleioase. Faciesul seamănă cu cel din acromegalie.

Displazia diafizară progresivă (boala Camuratti-Engelmann). Este o boală transmisă autosomal dominant în care se constată îngroșarea fuziformă simetrică a diafizelor oaselor lungi; și craniul este uneori afectat. Manifestările clinice majore sînt: dureri osoase, astenie, atrofie musculară, postură instabilă.

Manifestările clinice și biochimice (FA uneori crescută, VSH crescut) dar nu și leziunile osoase, sînt ameliorate de glucocorticoizi.

Hiperfosfatazia ereditară (osteoectazia cu hiperfosfatazie). Este o boală ereditară transmisă autosomal recesiv și încadrată în categoria tulburărilor de remodelare osoasă.

Boala se caracterizează prin turnover accelerat al osului membranos, prin creștere cronică a activității fosfatazei alcaline serice și prin eliminare urinară crescută de hidroxiprolină. Radiografic, aspectele sînt asemănătoare cu cele din boala Paget, dar oasele lungi sînt afectate simetric. Tulburarea de remodelare conduce la lărgirea diafizelor, iar joncțiunea corticomedulară nu este distinctă. Craniul este frecvent mărit iar femurul și tibia pot fi curbate. Histologic, se constată îngroșarea zonelor de osteoid și predominența osului imatur (fibros).

Tratamentul cu calcitonină ameliorează anomaliile metabolice, histologice și radiografice.

Hiperostoza endostală. Această boală se manifestă sub două forme, una autosomal recesivă (boala van Buchem, hiperostoza generalizată) și una dominantă. Se constată mărirea asimptomatică a mandibulei, începînd din copilărie, osteoscleroza craniului și îngroșarea corticalei diafizelor oaselor lungi.

Osteoscleroza focală

Osteopoikiloza. Este o boală transmisă autosomal dominant, caracterizată radiografic prin pete de scleroză osoasă mai mici de 1 cm cu topografie epifizară. Toate oasele pot fi afectate cu excepția craniului, coastelor și vertebrelor. Uneori apar manifestări cutanate constînd din papule și plăci gălbui cu conținut crescut în elastină; această combinație este denumită sindrom Buschke-Ollendorf.

Osteopatia striată. Este o boală autosomal dominantă, asimptomatică, caracterizată prin prezența de striuri de scleroză fine, simetrice, paralele în oasele lungi și pelvis.

Melorcostoza. Este o boală progresivă, dureroasă în care arii discrete de scleroză par să „curgă" de-a lungul oaselor lungi ale unui singur membru.

Hiperostoza frontală internă (sindromul Morgagni-Stewart-Morel). Este o anomalie a tablei interne a oaselor frontale ale craniului, constînd dintr-o endostoză rotundă și netedă, acoperită de dura mater și care se proiectează în cavitatea craniană. Aceste endostoze sînt mai mici de 1 cm și nu depășesc posterior sutura coronală. Anomalia este depistată aproape în exclusivitate la femei, care sînt frecvent obeze, hirsute și cu manifestări psihiatrice diverse; alteori anomalia apare la femei fără nici-o altă afecțiune evidentă.

Osteonecroza

Este sinonimă cu necroza aseptică sau avasculară a osului; acești termeni definesc infarctul osos, probabil consecința ischemiei. Cele mai frecvente cauze de osteonecroză sînt prezentate în tabelul 37.XV.

Tabelul 37.XV

Cauze de osteonecroză

- siclemia
- boala de cheson
- boala Gaucher
- hemofilia
- policitemia vera
- tratament cu glucocorticoizi
- tratament citotoxic
- radioterapie
- alcoolism
- pancreatită cronică
- diabet zaharat
- osteocondroze (ex. boala Perthes)
- hiperuricemie

În timp ce în unele boli (exemplu siclemia) osteonecroza poate fi ușor atribuită obstrucției vasculare, în altele cum ar fi excesul de glucocorticoizi, cauza este necunoscută. Mecanismele propuse, cum ar fi creșterea presiunii intramedulare cu obstrucția fluxului venos, embolismul grăsos și osteopenia cu microfracturi nevindecate, nu au încă confirmarea necesară.

De asemenea greu de înțeles este mecanismul prin care infarctul osos determină colapsul acestuia. Osul infarctat nu-și pierde stabilitatea mecanică; rezorbția osoasă care apare în cadrul procesului reparativ, slăbește rezistența zonei infarctate predispunînd la fracturi și fragmentări.

Osteocondrodisplaziile

Din punct de vedere clinic există multe tulburări ale creșterii și dezvoltării oaselor ce pot fi considerate ca abateri de la secvențele normale ale creșterii și remodelării. Aceste boli produc de obicei nanisme și anomalii de formă ale oaselor, segmentare sau generalizate. O clasificare cît de cît completă nu este posibilă datorită uluitoarei heterogenități etiopatogenice, de multe ori cu lacune surprinzător de întinse.

O clasificare a bolilor osoase ce produc tulburări de creștere și dezvoltare bazată pe criteriul anomaliilor remodelării ar aduce repetări stînjenitoare și ar fi mai puțin utilă în practică decît clasificările bazate pe alte criterii (exemplu radiologic, al anomaliilor biochimice, al tulburărilor hormonale). De aceea considerăm utilă prezentarea clasificării displaziilor osoase propusă de Rubin (tabelul 37.XVI). În această clasificare criteriul este eroarea de modelare a oaselor și cartilajelor în comparație cu dezvoltarea normală. Procesele patologice pot fi astfel exprimate ca deficitare (hipoplazie) sau excesive (hiperplazie) în raport cu dezvoltarea normală.

Tabelul 37.XVI

Clasificarea displaziilor osoase (sursa: Rubin)

I. Displazii epifizare
A. Hipoplazii epifizare
1. Insuficiența cartilajului articular: displazii spondiloepifizare
2. Insuficiența centrilor de osificare: displazia epifizară multiplă
B. Hiperplazie epifizară
1. Exces de cartilaj articular: displazia epifizară hemimelică

II. Displazii ale cartilajului de creștere

A. Cartilaj hipoplazic
1. Insuficiența cartilajului proliferativ: acondroplazia
2. Insuficiența cartilajului hipertrofic: disostoza metafizară

B. Cartilaj hiperplazic
1. Exces de cartilaj proliferativ: hipercondroplazia
2. Exces de cartilaj hipertrofic: encondromatoză

III. Displazii metafizare

A. Hipoplazie metafizară
1. Insuficiența formării spongioasei primare: hipofosfatazia
2. Insuficiența rezorbției spongioasei: osteopetroză
3. Insuficiența rezorbției spongioasei secundare: displazia craniometafizară

B. Hiperplazie metafizară
1. Exces de spongioasă: exostoza familială

IV. Displazii diafizare

A. Hipoplazii diafizare
1. Formarea insuficientă de os periostal: osteogeneza imperfectă
2. Formarea insuficientă de os endostal: osteoporoză idiopatică

B. Hiperplazii diafizare
1. Formarea excesivă de os periostal; boala Camuratti — Engelmann
2. Formarea excesivă de os periostal: hiperfosfatazia

Displazia spondiloepifizară. Displaziile spondiloepifizare sînt un grup eterogen de boli în care anomaliile de creştere apar în variate oase, incluzînd vertebrele, pelvisul, oasele carpiene şi tarsiene şi epifizele oaselor tubulare. Pe baza aspectelor radiografice se disting 3 entităţi : platispondilie generalizată ; displazii epifizare multiple ; şi displazii epifizometafizare.

În primul grup intră şi *sindromul Morquio*, o mucopolizaharidoză transmisă autosomal recesiv în care deficitul unei sulfataze specifice produce acumularea de keratan sulfat în celulele cartilaginoase, interferînd cu funcţia acestora. În acest sindrom procesul de creştere al epifizelor este dezorganizat şi asimetric ; apariţia centrilor secundari de osificare este întîrziată. Tipul asimetric de creştere produce distorsiunea capetelor osoase şi favorizează apariţia secundară de artroze. Creşterea vertebrelor este de asemenea afectată, cu formarea unui torace scurt şi cu deformări angulare ale coloanei vertebrale.

În alte forme de displazii spondiloepifizare metabolismul mucopolizaharidelor este normal. Dezvoltarea anormală a epifizelor femurale produce neregularităţi de formă şi turtiri ale capului femural cu apariţia precoce a coxartrozei.

Acondroplazia. Acondroplazia este o displazie a cartilajului de creştere, caracterizată prin scăderea importantă a ratei proliferării celulare în cartilajul de creştere, care determină scurtarea oaselor dar şi o îngroşare relativă a acestora, creşterea apoziţională a diafizelor nefiind afectată Indivizii afectaţi sînt uşor de recunoscut ; membrele sînt scurte, toracele relativ normal, capul este mare cu bose frontale, nasul este deformat în şa. Acondroplazia se transmite autosomal dominant, aproximativ 80% din cazuri reprezentînd mutaţii noi ; frecvenţa mutaţiilor creşte cu vîrsta paternă. Pentru a produce scurtarea oaselor lungi şi a bazei craniului, bolta fiind normală, mutaţia trebuie să afecteze osificarea encondrală dar nu şi pe cea de membrană.

Surprinzător, cartilajul de creştere nu apare foarte dezorganizat histologic, iar condrocitele au aspect ultrastructural normal. Radiografic, baza craniului şi foramen magnum sînt mici, lordoza lombară este mult accentuată iar canalul spinal lombar este îngustat ; oasele lungi apar masive.

Encondromatoza (discondroplazia, boala Ollier). Aceasta este o altă afecţiune a cartilajului de creştere, în care cartilajul hipertrofiat nu este rezorbit şi osificat după modelul normal. Ca urmare se produc mase cartilaginoase cu localizare metafizară în relaţie strînsă cu cartilajul de creştere la vîrste foarte mici, dar adesea localizate în diafiză la vîrste mai mari şi adulţi tineri. Boala este diagnosticată în copilărie prin apariţia deformărilor sau prin interferarea creşterii lineare. Creşterea encondroamelor încetează la pubertate, cînd cartilajul este înlocuit de ţesut osos matur. Cînd encondromatoza este asociată cu hemangioame multiple (sindromul Maffucci) transformarea malignă a acestora apare în 15% din cazuri.

Boala exostozelor multiple (acalazia diafizară, osteocondromatoză). Aceasta este o boală a metafizelor, transmisă autosomal dominant, în care excrescenţe osoase neregulate protruzionează din metafizele oaselor lungi. Aceste exostoze osteocartilaginoase provin din cartilajul de creștere și cresc odată cu osul. Ulterior ele se pot izola de epifiză, sau să rămînă în continuitate și reproduc structura normală a osului, cu o corticală la exterior și o spongioasă în interior care se continuă cu cea a osului de origină. Creșterea lor încetează odată cu creșterea oaselor.

Manifestările clinice sînt legate de interferarea creșterii lineare și accentuarea creșterii transversale a oaselor lungi și de sindroamele de compresiune nervoasă sau vasculară. Metacarpienele pot fi scurtate ca în osteodistrofia ereditară Albright; unii bolnavi cu pseudohipoparatiroidism pot avea exostoze multiple.

Exostozele suferă degenerare sarcomatoasă în 3—10% din cazuri.

Displazia fibroasă. Această boală rară, în care osul este înlocuit de țesut fibros, poate fi divizată din punct de vedere clinic în 3 entități: monoostotică; poliostotică; Sindromul Albright și variantele sale.

Oasele afectate cel mai frecvent sînt: femurul, extremitatea proximală a tibiei și oasele craniofaciale. Radiografic leziunile apar chistice cu margini sclerotice. Diagnosticul este pus pe aspectul histologic caracterizat printr-o stromă celulară fibroblastică dispusă între rarii spiculi osoși. Calcemia și fosforemia sînt normale, dar fosfataza alcalină serică și hidroxiprolina urinară pot fi crescute.

Mai ales în forma poliostotică apar fracturi și deformări osoase. Hipotrofia staturală a fost pusă pe seama închiderii precoce a cartilajelor de creștere.

În forma poliostotică pot apare leziuni pigmentate cutanate (pete *café au lait)* cu margini neregulate, de obicei de aceeași parte cu leziunile osoase și uneori chiar în tegumentele supraiacente. La aceste modificări se asociază și o serie de endocrinopatii: pubertate precoce la fetițe, hipertiroidism, acromegalie, gigantism, intoleranță la glucoză cu hiperinsulinism (probabil secundar excesului de hormon de creștere) și sindrom Cushing.

Triada displazie fibroasă poliostotică leziuni cutanate pigmentate și precocitate sexuală la fetițe este denumită *sindrom McCune-Albright.* În acest sindrom maturizarea sexuală la ambele sexe este asociată cu valori scăzute ale gonadotropilor (deci este pseudopubertate precoce). Producerea de estrogeni a fost pusă pe seama chistelor foliculare multiple observate în ovare. Pentru că în manifestările endocrine asociate, hormonii tropi hipofizari (LH, FSH, TSH, ACTH), sînt scăzuți, iar acești hormoni au ca mesager secund cAMP, s-a sugerat că manifestările endocrine s-ar datora unei anomalii a sistemului adenilat ciclază-cAMP. Pentru că în unele tumori endocrine (exemplu, adenom somatotrop) s-au descris mutații somatice, care convertesc lanțul α al proteinei Gs într-o oncogenă *gsp* (Klibanski, 1990), s-a propus existența în sindromul Mc Cune-Albright, a unui defect similar care ar afecta atît calea mesagerului secund cît și proliferarea celulară.

La o serie de bolnavi cu displazie fibroasă s-a observat asocierea osteomalaciei hipofosfatemice și uneori coexistența hiperparatiroidismului primar.

Boala Paget

Boala Paget este un exemplu tipic de afecţiune în care tulburarea remodelării este focală. Datorită dezorganizării mecanismului cuplării formare—rezorbţie, osul are o structură caracteristică „mozaicată", în care zone de os lamelar sînt conexate întîmplător prin linii de cement de zone de rezorbţie.

Iniţial rezorbţia osoasă excesivă produce, pe radiografii, aspecte litice (*osteoporosis circumscripta*) la nivelul craniului; histologic în zonele de rezorbţie osoasă se observă proliferare de osteoclaste multinucleate (uneori peste 100 nuclei). Mai tîrziu spaţiile medulare sînt ocupate de o stromă fibrovasculară, iar creşterea activităţii osteoblastice (secundară cuplării normale) determină formarea excesivă de os. În stadiul final, deşi arhitectura osoasă este dezorganizată, activitatea celulară poate fi absentă; în acelaşi os pot fi prezente leziuni osteolitice sau mixte (osteolitice şi osteoblastice). Demonstrarea recentă a unor incluzii virale în citoplasma osteoclastelor, sugerează un rol posibil al infecţiei virale „lente" în etiopatogenia bolii Paget.

Indicii biochimici ai rezorbţiei şi formării osoase sînt crescuţi în boala Paget, fiind utili în diagnostic şi evaluarea tratamentului. Creşterea rezorbţiei este reflectată în excreţia urinară crescută a hidroxiprolinei, care se normalizează sub tratament. Creşterea formării osoase este reflectată de creşterea activităţii fosfatazei alcaline serice, deşi 10% din bolnavi au valori normale. Chiar aceste valori normale scad sub tratament. Faptul că sub tratament fosfataza alcalină scade mai lent decît excreţia urinară a hidroxiprolinei susţine ipoteza că formarea osoasă crescută este un fenomen secundar datorat „cuplării". De asemenea, unii bolnavi, au valori serice crescute ale osteocalcinei (marker al activităţii osteoblastice), valori care se corelează cu nivelele serice ale fosfatazei alcaline.

Calcemia şi fosforemia sînt normale, în ciuda unui turnover osos crescut, ceea ce demonstrează că homeostazia scheletică şi cea minerală pot fi afectate selectiv în unele boli. Hipercalcemia poate apare la bolnavii imobilizaţi, dar ea poate fi datorată şi hiperparatiroidismului concomitent.

Calcificări şi osificări ectopice

Depunerea fazei minerale în ţesuturile care nu sînt în mod normal mineralizate, poate fi analizată din două puncte de vedere, care reprezintă de fapt două verigi fiziopatologice:
— compoziţia şi structurarea fazei minerale;
— modificări ale matricei organice în care se face mineralizarea.

De aceea clasificarea calcificărilor şi osificărilor extrascheletice în ectopice şi distrofice nu mai corespunde cunoştinţelor actuale de fiziopatologie a mineralizării osoase.

Calcificări ectopice

Calcificările ectopice, în care faza minerală constă din fosfat de calciu amorf sau din hidroxiapatită prost cristalizată, apar în 2 circumstanţe.

În prima, depozitele apar în condiţiile unui produs ionic (Ca x P) crescut în lichidul extracelular ; în toate aceste situaţii prezenţa hiperfosfatemiei este critică pentru formarea depozitelor ectopice. De exemplu, hipercalcemia cronică izolată, cum este cea din hiperparatiroidismul primar în care fosfatemia e scăzută, nu determină calcificări ectopice.

Pe de altă parte, dacă hipercalcemia este asociată în insuficienţă renală, în hipervitaminoza D, sau sindromul lapte-alcaline, în care coexistă hiperfosfatemie, pot apare calcificări ectopice. În plus în sindromul lapte-alcaline alcaloza asociată favorizează deasemenea depunerea ectopică de fosfat de calciu. Asemenea depozite sînt de obicei localizate în jurul articulaţiilor mari, iar atunci cînd sînt masive, şi în mucoasa gastrică, conjunctivă, parenchim renal şi pereţii vaselor sanguine. Calciul din aceste depozite este miscibil cu cel din LEC, iar cînd fosforemia scade, depozitele ectopice sînt mobilizabile. Aşa cum s-a arătat într-un capitol anterior, în calcinoza tumorală, hiperfosfatemia este asociată cu calcemie şi funcţie renală normale. Depozitele de calciu, care pot fi masive, pot fi diminuate prin inducerea depleţiei de fosfaţi prin administrarea de antiacide neabsorbabile.

În ce-a de-a doua situaţie, depozitele ectopice apar în condiţiile unui produs ionic normal în LEC ; aceste situaţii erau denumite anterior calcificări distrofice. Aceste calcificări au de asemenea tendinţa de a se localiza în jurul articulaţiilor mari, dar prezintă şi aspecte specifice. Formarea depozitelor ectopice presupune o modificare a matricei, sub două aspecte :

- alterarea concentraţiei inhibitorilor locali, care împiedică calcificarea tisulară în condiţii de produs ionic normal în LEC.
- prezenţa unor componente specifice ale matricei care au rol în inducerea mineralizării.

Aceste depozite nu sînt situate de obicei într-o matrice colagenă, fiind mai degrabă asociate cu proteine necolagene, unele dintre ele fiind proteine ce conţin acid glutamic (similare osteocalcinei). Nu s-a precizat încă dacă aceste proteine au un rol primar în inducerea mineralizării, sau dacă ele sînt adsorbite pe faza minerală după depunerea acesteia.

Exemple de situaţii clinice ce par să fie explicate prin acest mecanism sînt : calcificarea granuloamelor tbc, calcificările pleurale din azbestoză, calcificările din tegumente şi ţesutul subcutanat la bolnavii cu colagenoze etc.

Osificări ectopice

În osificările ectopice, ţesutul mineralizat aberant are aspect de os, cu osteoblaste şi osteocite situate într-o matrice adesea tipică (colagen lamelar) ; de asemenea pot fi identificate elemente de măduvă hematogenă.

Mecanismele formării osului ectopic sînt necunoscute. Se presupune că celulele mezenchimale locale sînt induse să se diferenţieze în celule osoase, sau că celulele osoase sînt derivate din precursori osteogenici circulanţi.

Există mai multe modele animale de producere a osificărilor ectopice. Unele dintre ele implică implantarea de particule osoase demineralizate care conţin un factor osteogenic (proteina morfogenetică a osului-

BMP) Aceste particule ar putea fi utile în inducerea osoasă necesară „umplerii" unor defecte osoase mai ales la copii.

Osificări ectopice pot apare în : neoplasme cutanate, pseudohipoparatiroidism, miozită osificantă progresivă ; asemenea depozite se pot forma în jurul articulaţiilor în variate boli neurologice, inclusiv la paraplegici, în care osificările ectopice sînt întotdeauna situate sub nivelul paraliziei.

BIBLIOGRAFIE

ABRAMOV M. Revue Med. de Bruxelles, 1986, **7** : 207 — 209.

ADAMS J. S., SINGER F. R., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, **60** : 960—66.

ALFRED A. C., *Disorders of Magnesium Metabolism*, în Seldin D. W., Giebisch G. (eds.), *The Kidney, Physiology and Pathophysiology*, Raven Press, New York, 1985 ; 1 281.

ANDREOLI T., *Disorders of Fluid Volume and Electrolite Balance*, în Wyngaarden J. B., Smith L. H. (eds.), *Cecil Textbook of Medicine*, W. B. Saunders Comp., 1985, 515 — 544.

ANDREOLI T. E., *Disturbances in acid-base balance*, în Wyngaarden J. B., Smith L. H. (eds.), *Cecil Textbook of Medicine*, W. B. Saunders Company, 1985 : 535.

ANDROGUE H. J., WILSON H. et al., N. Engl. J. Med., 1982, **307** : 1 603.

ARNAUD C. *Mineral and Bone Homeostasis*, în Wyngaarden J. B., Smith L. H. (eds.) *Cecil Textbook of Medicine*, W. B. Saunders Company 1985 : 1 415.

ARONSON P. S., THIER S. O., *The kidney, Acid-Base, Pathophysiology*, in Smith L. H., and Thier, S. O. (eds.), *The Biological Principes of Disease*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1985 : 684.

AURBACH G. D., MARX S. J., SPIEGEL A. M., *Metabolic Bone Disease*, în Wilson J. D., Foster D.W. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992 : 1477—1518.

AURBACH G. D., MARX S. J., SPIEGEL A. M., *Parathyroid Hormone, Calcitonin and the Calciferols*, în Wilson J. D., Foster D. W. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1992 : 1397—1476.

BAKER P. F., Nature, 1986, **320** : 398.

BONDY P. K., *Disorders of Adrenal Cortex*, în Wilson J.D., Foster D. W. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*, Seventh Edition, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1985 : 854.

BRADBEER J. N., JRSM, 1987 ; **80** : 478— 80.

BRAIDMAN I. P., ANDERSON D. C., Clin. Endocr., 1985 ; **23** : 445 — 460.

BROADUS A. E., MANGIN M., IKEDA K., et al., *Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide.*, N. Engl. J. Med., 1988, **319** : 556 — 63.

BROMMAGE R., DELUCA H. F., Endocr. Rev., 1985 ; **6** : 491 — 511.

BROWN B. J., WALKER S. W., Clin. Endocr., 1985 ; **23** : 201 — 218.

BYKLE D. D. *Osteomalacia and Rickets*, în Wyngaarden J. B., Smith L. H. (eds.), *Cecil Textbook of Medicine*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1985 : 1 425.

CANALIS E., CENTRELLA M. et al., *Insulin-like growth factor mediates selective anabolic effects of PTH in bone cultures*, J. Clin. Invest., 1989 ; **83** : 60 — 65.

CANALIS E., Endocr. Rev., 1983 ; **4** : 62 — 77.

CARR B. R., GRIFFIN J. E. *Fertility control and its complications*, în Wilson J. D., Foster D. W. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*, W. B, Saunders Co., Philadelphia, 1992, 1007—1032.

CENTRELLA M., CANALIS E., Endocr. Rev., 1985 ; **6** : 544 — 551.

CHENUG J. V. et al., N. Engl. J. Med., 1986 ; **314** : 1 670 — 1 676.

CLOIX J. F., DEVYNCK A., Revue Med. de Bruxelles, 1986, **7** : 201 — 206.

COCULESCU M., *Neuroendocrinologie clinică*, Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1986.

COOPER C., *Bone mass throughout life : Bone growth and involution*, în Francis R.M., (ed), *Osteoporosis, pathogenesis and management*, Kluger Academic Publishers, Basel, 1990, 10.

DERAY G., RIEU M., DEVYNCK M. A., N. Engl. J. Med., 1987, **316** : 621 — 623.

DE WARDENER H. E., CLARKSON E. M., Physiol. Rev., 1985, **65** : 658 — 759.

DICKSON I., Nature, 1987 ; **325** : 18 — 19.

DUARTE B., HARGIS G. K., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988 ; **66** : 584 — 87.

DU EOLD A., Life Sci., 1981, **28** : 89 — 94.

FAVRE H., MACH R. S., Schweitz Med. Wochenschr., 1980, **110** : 1 107 — 1 111.

CAPITOLUL 38

Fiziopatologia metabolismului hepatic. Insuficienţa hepatică

MARCEL SARAGEA, DAN PEREŢIANU

> Vulturul rupea în bucăţi cu ciocul ficatul titanului... Peste noapte, rănile lui Prometeu se închideau şi ficatul îi creştea din nou...
>
> N. A. Kun. Legendele şi miturile Greciei antice.

Ficatul este considerat „laboratorul organismului”. La nivelul lui s-au evidenţiat numeroase funcţii, unele de importanţă vitală. Fără ficat organismul nu ar putea trăi.

Funcţionalitatea complexă a acestui organ (inadecvat considerat anexă a tubului digestiv), derivă din conexiunile sale vasculare şi din structura morfohistologică particulară.

Ficatul reprezintă circa 1/40 din greutatea corpului, este format din 70—75 % apă şi 25—30 % reziduu uscat, din care 20—40 % lipide, 30 % proteine şi 5 % glucide (din care majoritatea glicogen).

Funcţiile ficatului se pot realiza corect datorită existenţei unei structuri spaţiale particulare, considerată a fi unitatea morfofuncţională hepatică, acinul hepatic (Rappaport).

UNITATEA MORFOFUNCŢIONALĂ HEPATICĂ. ACINUL HEPATIC

Acinul hepatic simplu este zona centrată pe spaţiul portal Kiernan plus teritoriile învecinate, pînă la vena centrolobulară (fig.38.1). Trei acini simpli constituie un acin complex, care generează la rîndul lor un conglomerat acinar.

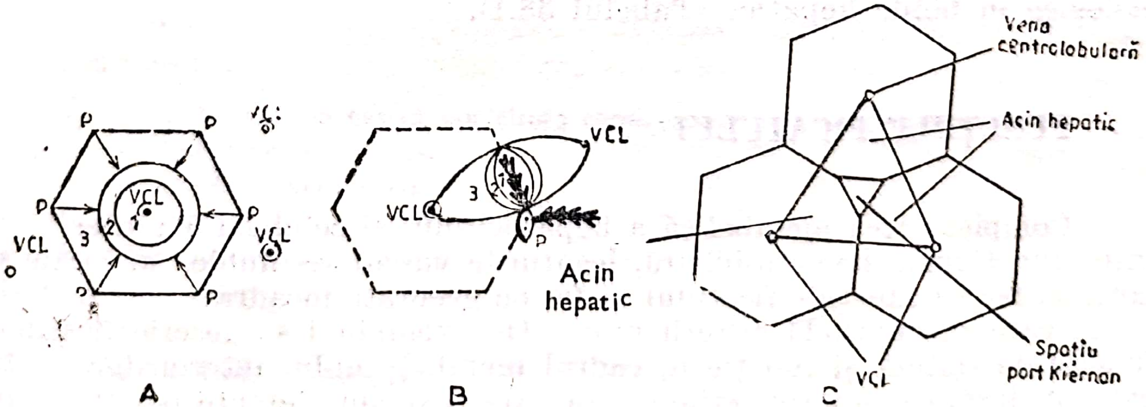


Fig. 38.1. — Schema lobului hepatic : A — Lobul Kiernan în plan hexagonal centrat de vena centrolobulară (VCL), zonele centro —(1), medio —(2) şi perilobară —(3) ; B — Acin Rapapport centrat de un pedicul portat (p) care se întinde pe mai multe spaţi i hexagonale, zonele metabolice 1, 2, 3 ; C — Complex şi conglomerat acinar.

Acinii complecși sînt aglomerări de parenchim în jurul unui trio preterminal de canale; structura acestora este perpendiculară pe vena centrolobulară.

Spațiul port, centrul acinului, are formă triunghiulară. El conține ramurile venei porte, arterei hepatice, canaliculului biliar, limfatice, nervi. Spațiul port reprezintă cel mai important punct de reper funcțional al parenchimului hepatic.

Acinului i se descriu trei zone funcționale: periportală, cu activitate permanentă, intermediară și pericentrolobulară, de repaus.

Întreaga structură hepatică este axată pe dezvoltarea circulației intrahepatice. De la spațiul port la vena centrolobulară se întind capilare sinusoidale, care se varsă în unghi drept în venă. Capilarele sînt formate dintr-un perete fenestrat (discontinuu) de *celule litorale* (*Kupffer*) fără membrană bazală. Între sinusoid și celula hepatică se găsește spațiul Disse (15—20 nm). Celulele Kupffer aparțin sistemului reticuloendotelial, au activitate fagocitră, de depozit și sinteză foarte mare.

Hepatocitul, celula hepatică propriu-zisă, are drept caracteristică esențială polarizarea hemato-biliară. Viața sa este de 28—30 zile. Prezintă 20—30 μm, 500—10 000 μm^3 și 6 fețe hexagonale. Este dotat cu microvili, mai ales la polul vascular, cu un bogat reticul endoplasmic rugos (corpi Berg), aparat Golgi perinuclear și perilizozomal și numeroase mitocondrii orientate longitudinal. Hepatocitele zonei pericentrolobulare prezintă numeroase incluziuni glicogenice, lipidice.

Capilarul biliar se dezvoltă între două celule hepatice; astfel că, la început, nu are perete propriu. Peretele capilarului biliar apare în spațiul Kiernan.

Între spațiul port și vena centrolobulară se găsește o structură numită *muralium simplex* (Ellias), formată dintr-o stromă reticulară anastomozată.

Vena centrolobulară colectează toate capilarele sinusoidale în unghi drept. Ea începe în vîrful unui lobul, printr-un capăt orb.

Cunoștințele despre structura ultramicroscopică a unității morfofuncționale a ficatului au permis explicare a numeroase modificări clinice și biologice în bolile hepatice (Tabelul 38.I).

FUNCȚIILE FICATULUI

Complexitatea metabolică a hepatocitului și celulelor Kupffer, unitatea funcțională hemato-biliară, legăturile vasculare duble, arteriale și portale, fac ca funcțiile ficatului să fie cu greutate încadrate într-o clasificare care să cuprindă criterii unice. De exemplu i se descrie ficatului funcție de sinteză și funcție în cadrul metabolismului intermediar. Este evident, însă, că suprapunerile există. Aceleași considerente pot fi făcute și pentru funcția de hemostază și proteinosinteză.

Astfel că în continuare funcțiile ficatului vor fi tratate pe scurt și numai din punct de vedere analitic. Pentru tratarea sintetică a unora dintre acestea, vezi capitolele 32 și 33 din acest volum și capitolele 12 și 13 din volumul I (1985).

Tabelul 38.1

Clasificare boli hepatice (sursa : Isselbacher, 1987)

I. Boli parenchimatoase

- A. Hepatită (virală, drog-indusă, toxică)
    1. acută
    2. cronică (persistentă sau activă)
- B. Ciroză
    1. alcoolică (portală, nutriţională, Laenec)
    2. postnecrotică
    3. biliară
    4. hemocromatoză
    5. rare : boala Wilson, galactozemie, fibroză chistică a pancreasului, deficit alfa 1 antitripsină
- C. Infiltraţii
    1. glicogen
    2. lipide (neutre, colesterol, gangliozide, cerebrozide)
    3. amilioid
    4. limfom, leucemie
    5. granulom : sarcoid, tuberculoză, idiopatic
- D. Leziuni ocupatoare de spaţiu (space-occupying)
    1. hepatom, tumori metastatice
    2. abces : piogen, amoebic
    3. chiste : boală polikistică, echinococoză
    4. gomă sifilitică
- E. Tulburări funcţionale asociate cu icter
    1. sindrom Gilbert
    2. sindrom Crigler-Najjar
    3. sindrom Dubin-Johnson şi Rotor
    4. colestază de sarcină şi recurenţială benignă

II. Boli hepatobiliare

- A. Obstrucţia extrahepatică : calcul, stricturi, tumori
- B. Colangită

III. Boli vasculare

- A. Congestie cronică pasivă sau ciroză cardiacă
- B. Tromboză de venă hepatică
- C. Tromboză de venă portă
- D. Pileflebită
- E. Malformaţii arteriovenoase

Funcţia hematopoetică

Această capacitate a ficatului este evidenţiabilă intrauterin, încă din luna I-a, pînă la naştere, cu un maxim în lunile 4, 5 şi 6. Toate liniile, eritroblastică, granuloblastică şi megacariocitoblastică sînt active.

Funcţia hematopoetică poate fi reluată (la adult) în condiţii patologice (mieloscleroză).

Funcția de homeostazie circulatorie

Prin particularitățile circulației sale, ficatul are capacitatea de a interveni în două moduri asupra circulației:

— modificarea intrahepatică a diametrelor arteriovenoase și a spațiilor Disse; în acest mod se poate reține în ficat o cantitate surplus pentru un moment dat. De altfel ficatul primește 80% din sînge prin vena portă și contribuie cu 1/4 — 1/3 la debitul cardiac.

— modularea sintezei/degradării unor factori de reglare a circulației: sintetizează angiotensinogen, catabolizează catecolamine, metabolizează aldosteron și cortizol.

Parte din această funcție se realizează prin suprapunere cu implicarea ficatului în metabolismul apei (p. 228). Ficatul posedă osmoreceptori. Faptul permite intervenția în reglarea secreției și catabolizării ADH (Vaamonde, 1988).

Funcția de depozit

Ficatul depozitează numeroase substanțe; unele complexe (macromolecule), altele simple (oligoelemente, metale grele). Macromoleculele depozitate sînt glicogenul (vezi metabolismul glucidic, pag. 61), lipidele complexe (vezi metabolismul lipidic, pag. 98) și unele proteine „de rezervă".

Fierul este depozitat ca feritină (Fe^{+3}) în celulele litorale, în siderozomi. Originea fierului depozitat este dublă: endogenă (hemoglobină și citocromi, 25%) din hematiile distruse în ficat și exogenă, din aportul portal.

Patologia fierului este legată de cea hepatică în diabetul „bronzat" hemocromatoză și porfirii (vezi pag. 182).

Cuprul este depozitat sub formă de hepatocuprină tot în celulele SRE. Ficatul pare a fi singurul depozitar al cuprului din organism. În boala Wilson, depozitele de cupru cresc la nivel toxic.

Vitamina B 12 este depozitată în cantitate de 1000—3000 µg. Dat fiind faptul că necesarul zilnic este, la normali, 1 µg/zi, un ficat sănătos deține un depozit de 3—5 ani.

Vitaminele liposolubile, A, D, E, K sînt depozitate în celulele Kupffer. În hepatocit, vitamina D este hidroxilată în poziția 25 și devine 25-OH-D3 (vezi cap. 13, vol I și pag. 385, vol III). 70% din vitamina K[*] din organism este depozitată în ficat, restul în splină.

Alte vitamine, precum acidul pantotenic, biotina (vitamina H), și vitamina B6 sînt depozitate în ficat dar și în alte țesuturi rinichi, suprarenale, mușchi.

Glicogenul reprezintă 5 % din greutatea ficatului. El este depozitat în zona de maximă activitate periportală dar poate fi mai ușor de observat (lipsa eliberării rapide) în spaţiul pericentrolobular. Glicogenul reprezintă material energetic rapid mobilizabil, dar contrar a ceea ce se credea, nu el este cel mai important rezervor energetic hepatic (vezi corpii cetonici, pag. 101).

---

[*] Vitamina K este cofactor pentru enzimele implicate în sinteza proteinelor ce generează apoi factori de coagulare. Din acest motiv există obiceiul de a administra în hemoragii de diferite cauze, vitamina K. Acțiunea este lipsită de sens dacă hemoragia nu este prin deficit al factorilor de coagulare. Oprirea unei hemoragii de cauză vasculară sau prin fibrinoliză nu se datorește administrării de vitamina K, ci altori factori : în primul rînd hemostatici vasculari.

Lipidele complexe sînt depozitate în zona de activitate redusă metabolic.

Funcţia antitoxică

Este definită ca un complex de procese chimice prin care substanţe toxice sînt transformate în substanţe mai puţin toxice sau lipsite de toxicitate. În condiţiile unei toxicităţi reduse, ele sînt şi mai uşor eliminate din organism, pe cale biliară sau urinară.

Din punct de vedere al provenienţei, substanţele toxice pot fi endogene şi exogene.

În prima categorie se găseşte amoniacul, produs al catabolismului aminoacizilor (vezi pag. 144) şi unele substanţe provenite din tubul digestiv (toxine bacteriene, de putrefacţie; (vezi pag. 162). Funcţia antitoxică a ficatului în relaţie cu amoniacul a fost implicată în patogenia encefalopatiei hepato-portale (vezi şi fig. 38.2).

În a doua categorie sînt medicamentele, drogurile, alcoolul. În unele situaţii ficatul are capacitatea de a activa anumite structuri; de exemplu, imipramina generează un derivat mai toxic dimetilat.

Mecanismele antitoxice ale ficatului cuprind în principal conjugarea şi modificarea structurii.

În cazul conjugării ficatul este capabil să conjuge cu :
— sulf, mai exact cu radical sulfurat *(sulfoconjugare)*; se formează esteri sulfurici. De exemplu se pot sulfoconjuga: indolul, scatolul, diferiţi steroizi.
— acetil CoA *(acetoconjugare)*; de exemplu acizii para şi meta aminobenzoici şi sulfamidele se acetoconjugă.
— aminoacizi *(aminoacidoconjugare)*; exemplu—acidul benzoic generează cu glicocolul acid hipuric (vezi şi pag. 145).
— acid glucuronic *(glucuronoconjugare)*; este cel mai important mijloc de detoxificare hepatică. Majoritatea substanţelor ce trec prin ficat pot suferi glucuronoconjugare.

Modificarea structurii se produce prin oxidare-reducere (de exemplu : alcaloizi, steroizi, alcool etilic, aldehide, cetone), metilare, demetilare (exemplu : morfina), hidroxilare (exemplu : procaina). Se poate considera că metabolismul hepatic este un garant al unei bune detoxifieri.

Scăderea funcţiei toxice constituie un element patogenic important în insuficienţa hepatică.

Funcţii legate de metabolismul intermediar

Complexitatea metabolismului la nivel hepatic conferă de fapt acestuia apelativul de „laborator al organismului”. Practic toate căile metabolice descrise în cap. 32, 33, 34, 35, 36 se observă la nivel hepatic : metabolismul glucidic, lipidic, proteic, al aminoacizilor, purinelor, pirimidinelor, profirinelor, apei, hidroelectroliţilor, acidobazic şi energetic :

— pe linia metabolismului glucidic ficatul este prezent în: glicogenogeneză (circa 80 % din organism), glicogenoliză, glucogeneză, gluconeogeneză, captare de glucoză, metabolismul altor oze, ciclul Cori, Felig și Randle, șuntul pentozic și cel al acidului glucuronic;

— pe linia metabolismului proteic ficatul sintetizează numeroase proteine „de export": factori de coagulare (I, II, III, V, VII, VIII, IX, X, XI), proteine de transport (haptoglobină, transferină, ceruloplasmină, pentru hormonii tiroidieni, steroizi corticosuprarenali și gonadici), lipide complexe, alte proteine de tip alfa și beta globuline, gamaglobuline (Ig, mai ales de tip A); în catabolizarea aminoacizilor ficatul intervine prin faptul că este singurul organ care posedă carbamilfosfat sintetază (generează ciclul ureii);

— pe linia metabolismului bazelor purinice ficatul este un organ important, fiind singurul care posedă xantinoxidază;

— pe linia metabolismului lipidic ficatul intervine în: lipogeneză complexă, trigliceridogeneză, cetogeneză și lipoproteinogeneză; ficatul este cel care sintetizează carnitina pentru întregul organism (Hug, 1991). Cu toate acestea deficitul de carnitin palmoitil transferază (atît cel tip I cît și II) nu pot fi puse pe seama producției de carnitină (Hug, 1991).

— pe linia metabolismului apei și electroliților, ficatul intervine direct și indirect (vezi și funcția circulatorie);

— pe linia echilibrului acidobazic ficatul metabolizează acizii nevolatili (vezi ciclul Cori) și generează corpii cetonici.

Funcția de apărare antiinfecțioasă și proimunologică

Ficatul intervine în apărarea organismului de invaziile microbiene și virale prin două mijloace (vezi vol. II, cap. 24 și 25): „nespecifice", legate de distrugerea de tip antitoxic a nonselfului și „specifice" legate de procesele imune.

Celulele Kupffer sînt cele care răspund de capacitatea de fagocitare a antigenelor, în special a celor cu origine intestinală. Liza acestora din urmă poate fi totală (nespecifică) sau parțială. În acest din urmă caz celulele litorale Kupffer au rol de *antigen presenting cell* (celulă prezentatoare de antigen (vezi vol. II).

Prin aceste mecanisme ficatul participă atît în procesul de clearance antigenic cît și în cel de „stocaj". În acest din urmă caz ficatul poate fi responsabil de patogenia unor infecții „latente".

Funcția de regenerare

Această funcție a fost observată experimental (și atribuită unor fenomene din ciroză), în care ficatul s-a dovedit a poseda capacitate de a se regenera parțial sau în totalitate. Structura și complexul funcțional metabolic hepatic sînt cei care generează factorii de care depinde regenerarea. Rolul DNA hepatic și al energiei care se atribuie metabolismului hepatic nu este încă bine precizat. Regenerarea se face conform unității morfo-funcționale, avînd ca bază acinul.

Funcţia de termoreglare

Ficatul participă în termogeneză fiind producătorul a 20 % din căldura corpului. El deţine locul doi după întreaga masă musculară, dar primul loc considerînd proporţional cu greutatea (1/40 din cea a organismului). În venele suprahepatice temperatura este mai mare cu 1–2 °C ca temperatura centrală. Temperatura la suprafaţa ficatului este mai mică, prin pierderile mai mari la acest nivel, în contact cu diafragmul.

Prin capacitatea de reglare termodinamică şi a contactului intim cu diafragmul, ficatul intervine puternic şi în termoliză.

Termogeneza crescută a fost implicată în scăderea în greutate şi în atrofia musculară din ciroză (Heymsfield, 1990).

Funcţia de biligeneză

Prin această funcţie ficatul a fost considerat anexă a tubului digestiv sau glandă cu secreţie externă.

Bila conţine două structuri chimice de importanţă unică în organism : pigmenţii biliari şi sărurile biliare.

Clasic, se consideră că pigmenţii au ca singură funcţie cea de „colorare'' a bilei şi a chilului intestinal (după transformările din intestin). Faptul că la nivel intestinal bilirubina conjugată se transformă în mezobilirubină şi apoi stercobilinogen şi stercobilină şi nu se elimină ca atare a sugerat cercetătorilor şi alte funcţii ale pigmenţilor ; în plus, pigmenţii participă şi ei, alături de sărurile biliare (vezi cap. 41, pag. 608) la ciclul enterohepatic, deci sînt necesari, nu sînt „de eliminat'' (prin fecale).

Analiza mai atentă a structurii bilirubinei, care posedă un important grup activ COO^- a sugerat că pigmenţii biliari posedă capacitate antioxidantă. Această capacitate a fost scoasă în evidenţă (Benaron, 1991) în postpartum la nou-născuţi. Se pare că pigmenţii biliari (adică un grad „rezonabil de icter'') sînt necesari pentru protecţia plămînului ce vine în contact cu o mare cantitate de oxigen.

Tabelul 38.II

Funcţiile bilei *

Neutralizează aciditatea chimului gastric în duoden
Emulsionează şi favorizează absorbţia grăsimilor şi vitaminelor liposolubile
Activează, indirect, lipaza pancreatică (favorizează activarea chemotripsinogenului)
Favorizează absorbţia Ca, Fe, Cu (prin împiedicarea formării de compuşi inabsorbabili ai acestora cu lipidele)
Păstrează un raport optim al colesterolemiei (elimină colesterolul în exces)
Rol emonctoriu
Favorizează peristaltismul intestinal (direct, prin iritare, indirect prin enterohormoni)
Favorizează un raport optim floră-produşi de putrefacţie
Realizează protecţia enzimatică a pereţilor intestinali

---

* Parte din aceste funcţii aparţin noului mecanism identificat al pigmenţilor biliari, ce I de agenţi antioxidanţi.

Se poate considera că şi intraluminal aceşti pigmenţi pot interveni în protecţia antioxidantă la un nivel în care contactul organismului cu procesele active metabolice legate de digestie şi absorbţie nu sînt de neglijat. S-ar putea ca tocmai funcţia antioxidativă (tip superoxiddismutază şi catalază, vezi şi vol. II, asemănătoare şi cu cea a acidului uric, vezi pag. 175) să fie cea mai importantă iar cea de „pigment" să fie un „epifenomen".

De aceea pînă de curînd se considera că funcţia bilei se identifică cu cea a sărurilor biliare (tabelul 38.II) (vezi pag. 608).

Noţiuni de fiziologie a pigmenţilor biliari

Dintre catabolii normali excretaţi de ficat, cei mai importanţi sînt pigmenţii biliari, reprezentaţi la om de bilirubină (gm = 585). În funcţie de structura sa terapirolică, bilirubina, teoretic, ar trebui să fie hidrosolubilă. În realitate din cauza pK = 7,95 bilirubina este puţin solubilă în apă, dar este liposolubilă; liposolubilitatea explică de ce bilirubina este transportată în plasmă legată de o albumină.

Bilirubina provenită din degradarea hemului în sistemul mononuclear — macrofagic *, circulă în sînge sub formă neconjugată cu albumina. Aceste proprietăţi explică de ce bilirubina nu trece prin filtrul glomerular, deci nu se elimină prin urină. Ea este epurată din plasmă de către hepatocit. Mai exact, bilirubina liberă ajunsă la polul sanguin al hepatocitului este captată şi transferată activ de un sistem de „cărăuşi" în citoplasmă. Aici, la nivelul reticulului endoplasmatic este conjugată cu acidul glucuronic în derivaţi polari hidrosolubili (reacţia Van de Berg directă); bilirubina conjugată este excretată prin polul biliar în bilă.

De reţinut că:

— capacitatea de conjugare a hepatocitului este limitată. Aceasta explică de ce prin bilă se elimină în duoden atît bilirubina liberă cît şi bilirubina conjugată:

— obişnuit, produşii conjugaţi şi bilirubinei sînt aproape complet eliminaţi prin bilă * (un procent redus din bilirubina liberă rămîne în plasmă).

Ciclul de la sinteză la catabolism şi eliberarea bilirubinei din organism, cuprinde şapte etape.

Formarea bilirubinei libere, neconjugată sau indirectă, (250—300 mg/zi) constă în catabolizarea la nivelul sistemului mononuclear-macrofagic, a inelului protoporfirinic al hemului. Dintr-un mol de hem rezultă un mol de fier feric, globulină şi bilirubină.

Prin administrarea de precursori metabolici ai bilirubinei s-a precizat că 10—20% din bilirubina formată din degradarea hemului apare la 2—3 zile de la administrarea glicinei marcate. Această cantitate are două origini:

— prima, din eritrocitul îmbătrînit, mai redusă cantitativ, atinge concentraţia maximă la 2 ore;

— a doua, din eritropoeza ineficentă care atinge concentraţia mai tardiv.

80% din bilirubina rezultată din degradarea hemului, atinge un maxim de 100—140 zile şi este rezultatul catabolizării hemului eritrocitelor senescente sechestrate şi apoi distruse la finele duratei de viaţă a eritrocitelor în celulele sistemului mononuclear-macrofagic din splină, măduva hematogenă şi ficat.

În cazul hemolizelor intravasculare, catabolizarea hemului hemoglobinei prezentă în plasmă se efectuează de către celulele epiteliale ale tubilor uriniferi şi de celulele Kupffer. În cazul extravazărilor sanguine tisulare (de exemplu hematoame subcutanate) acest rol este îndeplinit de macrofagele tisulare şi cele migrate în ţesuturile respective.

---

* Aceste etape nu aparţin funcţiilor ficatului; ele vor fi prezentate în petit.

Conversia hemului în bilirubină este un proces enzimatic complex care se desfășoară în două etape:

— deschiderea inelului porfirinic al hemului de către hemoxigenază microzomală, cu formarea unei molecule de CO_2, fier și biliverdină (coleglobină);

— hidrogenarea biliverdinei în bilirubină, sub acțiunea biliverdinreductazei citozolice, prezentă în cantități abundente în splină, ficat, măduvă osoasă, rinichi, creier, precum și în macrofagele tisulare și mobile.

De reținut că creșterea cantitativă a hemului stimulează activitatea hemoxigenazei printr-un mecanism adaptativ care permite catabolizarea eficientă a unor cantități mari de Hb în hiperhemolize, hemoragii etc. De exemplu:

— în hemoglobinurii, o parte din Hb filtrată glomerular, se absoarbe în tubii contorți proximali. La acest nivel, inducînd activitatea hemoxigenazei, permite transformarea hemului în bilirubină;

— fagocitarea eritrocitelor de către macrofagele peritoneale, mărește de 5—10 ori activitatea hemoxigenazei și ca urmare, în aceste celule se formează bilirubina;

— în ficat, eritrocitele lezate fizic, chimic sau imunologic, sînt degradate de către celulele Kupffer, iar Hb plasmatică este captată și catabolizată exclusiv de hepatocite;

— după hemoragii subarahnoidiene, Hb din lichidul cerebrospinal este transformată în bilirubină de către hemoxigenaza din plexurile coroide.

Transportul plasmatic al bilirubinei neconjugate se face după eliberarea ei din fagocite, prin unirea aproape instantanee cu albuminele plasmatice (un mol de albumină umană leagă cel puțin doi moli de bilirubină). Complexul albumină-bilirubină neconjugată, care nu poate traversa nici filtrul glomerular și nici pe cel al membrelor celulare, se poate acumula în celule numai în cantități nesemnificative.

Concentrația celulară a acestui complex crește prin mecanisme necunoscute în: deficite calorice, infecții, intervenții chirurgicale, administrarea de substanțe iodate, efort, ingestie de alcool, contraceptive, precum și în timpul sarcinii. Concentrația lui scade după exanguiontransfuzii, plasmafereză, iradierea pielii cu lumină albăstruie și administrarea de corticoizi.

Fenobarbitalul, DDT etc, stimulează înlăturarea din plasmă a bilirubinei neconjugate.

Anionii organici (de exemplu acizii grași) intră în competiție cu situsurile de combinare ale albuminei cu bilirubina neconjugată, stimulînd desfacerea complexului albumină-bilirubină. Se permite astfel acumularea rapidă a bilirubinei în țesuturi.

Situații de acest fel au importanță deosebită în special la noi născuți, la care, atunci cînd concentrația bilirubinei neconjugate a atins capacitatea maximă de legare plasmatică (20—25 mg/dl), o mică scădere a acestei capacități poate provoca transferul ei din plasmă în creier producînd encefalopatia bilirubinică (icterul nuclear).

Captarea hepatică a bilirubinei neconjugate presupune transferul ei probabil spre hepatocit: cu sîngele arterei hepatice bilirubina ajunge în capilarele sinusoidale.

Endoteliul acestora permite trecerea liberă a complexului albumină-bilirubină neconjugată în spațiile Disse. De aici, bilirubina neconjugată, după ce s-a desprins din complex, intră în *hepatocit*.

Transferul bilirubinei neconjugate din plasmă în hepatocit se face fără consum de energie. Se vorbește de un sistem transportor comun aflat pe suprafața sinusoidală a hepatocitului pentru bilirubină.

Ficatul recunoaște un grup activ COO^-, astfel că transportul lipsit de energie poate fi considerat electrogenic (Tiribelli, 1990). Receptorul pentru bilirubină a fost identificat cînd cu bilitranslocaza (proteină de 37 kD) cînd cu alte proteine de 54—85 kD. Receptorul este stimulat de estrogeni și inhibat de testosteron. Se explică astfel de ce în sindromul Gilbert hiperbilirubinemia este crescută la băieți. Estrogenii acționează prin modificarea în compoziția lipidică a receptorului (Tiribelli, 1990).

Există o serie de anioni organici (BSP, verde de indocianină; substanțe iodate pentru colicistografie, droguri și metaboliți, porfirine și acizi grași) între care există competiție pentru același transportor.

După pătrunderea în hepatocit, bilirubina şi alţi anioni organici se fixează, în special, pe două proteine termolabile: ligandina (proteina Y) şi proteina Z.

Ligandina este o proteină bazică prezentă selectiv în hepatocite, celulele tubilor contorţi proximal şi mucoasa intestinului subţire. În hepatocit ea este proteina cu cea mai mare afinitate pentru bilirubină şi alţi anioni organici. Ligandina acţionează ca o proteină de depozit care serveşte la solubilizarea şi limitarea retrodifuziunii anionilor organici pătrunşi în hepatocit, ca urmare a activităţii sistemului transportor membranar. Ea reglează fluxul şi refluxul anionilor organici în şi din hepatocit.

Proteina Z este prezentă în foarte puţine ţesuturi: miocard, ţesut adipos, rinichi, muşchi striat. Ea are o afinitate ridicată pentru anionii acizilor graşi şi o afinitate mai redusă pentru bilirubina pe care o fixează numai după saturarea ligandinei.

Deficitul ligandinei sau a proteinei Z poate fi cauza hiperbilirubinemiilor neconjugate, prezente la nou născuţi (sindromul Gilbert, boala hemolitică, inaniţie, precum şi după administrarea de agenţi colecistografici).

Conjugarea bilirubinei are loc în reticulul endoplasmatic netede al hepatocitului, sub acţiunea UDP-glucuroniltransferazei microsomale tetramer de 209 kD cu două segmente: C-terminal, extramicrosomal, glicozilat, şi intramicrosomal, hidrofob. Zona activă este situată intramicrosomal (Tiribelli).

Bilirubina se conjugă cu o moleculă de acid glucuronic, formînd bilirubinglucuronidul I (monoglucuronid) sau cu două molecule de acid glucuronic, formînd diglucuronidul II (pigmentul II).

Reacţia care stă la baza conjugării constă în formarea unei legături esterice între grupurile propionil ale bilirubinei şi acidul furnizat de acidul uridinfosfoglucuronic (UDPGA). Ea se desfăşoară la început în citosol prin regiunea C-terminală şi apoi în fracţiunea microzomală. Energia este cedată de GTP, nu şi de alte nucleotide (Tiribelli, 1990).

Aproximativ 80% din bilirubină este conjugată cu acidul glucuronic, 10% este conjugată cu sulfat formînd bilirubinsulfatul; din restul de 10%, parte este conjugată cu diverse alte subtanţe (glucoză, dizaharide), şi parte rămîne neconjugată.

Sub aceste forme, bilirubina conjugată este excretată în bilă; o mică parte din bilirubina conjugată (aproximativ 1/3) ajunge direct în plasmă prin reflux din sinusoidele hepatice, şi indirect, prin absorbţia din canaiculii biliari sau din limfatice.

În icterele hepatocelulare şi obstructive, bilirubina rămasă neconjugată este transferată în bilă sub forma unui compus hidrosolubil care permite eliminarea ei prin filtrul glomerular.

Excreţia bilirubinei conjugate de la nivelul reticulului endoplasmatic în caniculele biliare are la bază un mecanism de tranzit activ, energodependent, saturabil şi competitiv pentru bilirubină, BSP, verde de indocianină, roşu Bengal, substanţe iodate.

De menţionat existenţa unei mari rezerve funcţionale a procesului de conjugare a bilirubinei neconjugate. Aceasta explică de ce la bolnavii suferind de hiperhemoliză şi hepatopatie manifestă, există hiperbilirubinemiei neconjugată marcată şi bilirubinurie, în timp ce la cei cu hiperhemoliză dar cu funcție hepatică normală există doar o moderată hiperbilirubinemie neconjugată.

Estrogenii, contraceptivele orale și antigenele specifice, alterînd funcția de conjugare a ficatului, produc hiperbilirubinemie neconjugată la subiecții cu suferințe hepatice anterioare.

Excreția bilirubinei conjugate se realizează prin mecanisme diferite de cele care realizează secreția săturilor biliare. Dovadă, la bolnavii suferind de sindrom Dubin-Johnson sărurile biliare se secretă normal în bilă, în timp ce bilirubina și alți anioni organici se excretă cu dificultate.

Drenajul bilirubinei conjugate prin căile biliare odată cu bila parcurge două etape succesive: una prin ducturile biliare intrahepatice; a doua prin căile biliare extrahepatice.

Catabolismul intestinal al bilirubinei conjugate se realizează în special sub acțiunea enzimelor bacteriilor intestinale anaerobe (Clostridium, Bacteroides) și aerobe (Escherichia coli). El constă în următoarele transformări:

— hidroliza la pH alcalin a glucuronaților din bilirubină cu eliberarea pigmentului neconjugat sub acțiunea betaglucuronidazei, provenită din hepatocite, epitelii intestinale și bacteriile duodeno-jejuno-ileale;

— reducerea bilirubinei eliminate în intestin, sub acțiunea hidrogenazelor bacteriilor intestinale într-un grup de trei produși tetrapirolici incolori și anume: d-urobilinogen, mezobilirubinogen și stercobilinogen. Aceștia, hidrolizați de formele lor neconjugate, sînt în parte eliminați cu materiile fecale, unde, sub acțiunea florei colonice sau prin expunerea la aer, se oxidează în urobilină (stercobilină). Altă parte este resorbită și, prin circulația portală, ajunge la ficat, de unde sînt eliminați aproape în totalitate (95—97%) prin bilă, realizînd un circuit enterohepatic (2—5% din urobilinogenul resorbit se elimină prin urină și în contact cu aerul se oxidează în urobilină);

— sub acțiunea florei intestinale, aproximativ 50% din totalul bilirubinei eliminate în intestin este oxidată în alți produși (în afară de urobilinogen) diazonegativi.

Bilirubina prezintă importante **variații legate de vîrstă.**

La adult bilirubina se găsește în ser în concentrație de 1,7—17 mmol/l = 0,1—1 mg/dl). Majoritatea bilirubinei serice este neconjugată (reacționează direct cu diazo-reactivul Erlich, reacția Van den Berg negativă); o mică cantitate (sub 0,25 mg/dl) este sub formă conjugată.

La făt, în uter, ficatul nu poate conjuga bilirubina din cauza absenței de glucuronil-transferază și de UDPG-dehidrogenază. Din această cauză, ficatul nu poate epura pigmentul biliar din sînge. Acesta străbate cu ușurință placenta și este epurat de ficatul matern. Concentrația bilirubinei în sîngele cordonal al nou născutului este în medie de 30 mmol/l (= = 1,8 mg/dl) și nu depășește 48 mmol/l (= 2,8 mg/dl) în plasmă.

După naștere, din cauza hemolizei și a mecanismului de conjugare imature, valoarea bilirubinei neconjugate crește rapid ajungînd în 2—4 zile la un nivel maxim de 34—205 mmol/l(= 2 — 12 mg/dl). Este vorba de *icterul fiziologic al noului născut, ce sugerează în plus rolul bilirubinei de antioxidant.*

La cîteva zile după naștere, crește rapid activitatea enzimelor hepatice de conjugare și excreția biliară de bilirubină conjugată. Ca urmare, scade bilirubinemia sub 34 mmol/l = 2 mg/dl.

La prematuri, creșterea postnatală a bilirubinei se face lent în 5—7 zile; nivelul maxim atins ajunge pînă la 342 mmol/l = 20 mg/dl, iar scăderea valorilor este prelungită, depinzînd de gradul imaturității.

INSUFICIENȚA HEPATICĂ

DEFINIȚIE

Insuficiența hepatică, noțiune frecvent utilizată dar imprecis delimitată, este un concept fiziopatologic care definește *deficitul uneia sau mai multor funcții hepatice*. Deficitul poate evolua spre prăbușirea acută sau cronică a întregului complex morfofuncțional hepatic.

Oricare dintre afecțiunile acute (de exemplu hepatita), sau cronice (de exemplu ciroza) ale ficatului, include un anumit grad de insuficiență hepatică. „Mica insuficiență hepatică'', exprimată clinic prin sindrom dismetabolic, icteric, colestatic, toxic, hemoragic etc. poate evolua spre „marea insuficiență'' acută, cu dominanta lezional-hepatică, sau cronică cu dominanta dismetabolică și corolarul său encefalopatia portală.

Generalizînd, se poate afirma că în afară de vindecare sau cronicizare, insuficiența hepatică reprezintă o cale comună către care poate evolua acut sau cronic o afecțiune hepatică (respectiv o „mică insuficiență hepatică'' manifestată clinic prin unul sau mai multe sidroame caracteristice bolilor de ficat).

Evoluția acută se referă la acea formă de insuficiență hepatică generată de hepatectomia anatomo-funcțională (caracteristică, de exemplu atrofiei galbene acute a ficatului). Este vorba de un ansamblu de manifestări clinice și semne biochimice care apar ca urmare a necrozei severe și întinse a parenchimului hepatic, instalate brusc și determinate de factori etiologici diverși (virusuri, substanțe toxice, medicamentoase etc). Tumorile primitive sau secundare, bolile de sistem, stază biliară prelungită, precum și staza sanguină instalată brutal (sindrom Budd-Chiari), și intervențiile chirurgicale pot fi cauze de instalare acută a unor leziuni celulare severe.

Clinic, dimensiunile ficatului sînt reduse, este prezent sindromul hepatic caracteristic și un complex de tulburări neuro-psihice care variază de la agitație sau somnolență pînă la comă. În 2/3 din cazuri, în etiologia sindromului de insuficiență hepatică acută sînt incriminați factori virali (virusul hepatitei A și B) ; în 1/3 din cazuri sînt incriminate medicamente (anestezice), sau unele substanțe toxice (halotanul, paracetamolul, tetraclorura de carbon, fosforul galben, intoxicația cu ciuperci etc.).

Evoluția cronică se referă la acea formă de insuficiență hepatică care se instalează progresiv, generată de exemplu de ciroza organului.

Simptomatologia de insuficiență hepatică cronică este generată în special de tulburarea funcției metabolice a ficatului, tulburare care se reflectă asupra funcției sistemului nervos central (SNC) și activității nervoase superioare (ANS). Ea este mai întîi un diagnostic clinic pentru ca apoi să devină biologic pe baza unor indicatori biochimici care se reflectă în plasmă mai ales severitatea tulburării funcției metabolice a ficatului.

Morfologic, insuficiența hepatică reflectă, în cursul evoluției ei, coexistența leziunilor celulare cu a proceselor de regenerare celulară. Explicația : reacția mezenchimală distruge arhitectonica ficatului, iar hepatocitele care se regenerează nu mai posedă polaritatea normală direcţionată de axul vascular. Aceste modificări anatomice explică şi caracterul clinic al tulburărilor funcţionale care se manifestă sub formă de „unde" evolutive de leziune şi vindecare.

În acest cadru evolutiv, insuficienţa hepatică cronică ajunsă în *faza finală* este caracterizată clinic prin encefalopatie, comă * şi, de multe ori moarte. Substratul acestor manifestări clinice este morfologic, iar caracterele biologice sînt diferite de cele ale insuficienţei hepatice acute în care trauma metabolică instalată acut nu permite, din cauza întinderii brutale a leziunilor hepatice, intrarea în funcţie a mecanismelor compensatorii.

Dealtfel, intrarea în funcţie a acestora explică de ce manifestările insuficienţei hepatice cronice reflectă la început tabloul clinic de hepatoctomie funcţională şi apoi, după epuizarea a 80% din rezervele funcţionale, pe cel de hepatectomie morfologică.

Valoarea biologică a reacţiilor cu caracter compensator este explicată de:

— cantitatea de sînge pe care o primeşte ficatul (25% din debitul cardiac);

— cele două sisteme sanguine (nutritiv şi funcţional) pe care le posedă ficatul, care realizează la nivelul sinusoidal un sistem sanguin unic;

— existenţa unor mari rezerve funcţionale dependente de caracterele biologice de tip particular ale structurilor subcelulare şi de regenerare a celulelor. În acest sens este demonstrat că după 1—2 săptămîni de la îndepărtarea experimentală a 2/3 din ficat, prin regenerare, lobul restant ajunge la greutatea iniţială a organului, adică la greutatea care a precedat hepatectomia parţială.

Regenerarea hepatică. Aceasta este rezultatul multiplicării prin mitoze a hepatocitelor mononucleate şi diviziunea celor binucleate, a celulelor conjunctive, a capiliculilor biliari şi ceva mai tîrziu a capilarelor sinusoidale. În plus, hepatocitele se hipertrofiază în dauna spaţiilor porte. Este interesant de semnalat că greutatea normală a ficatului se restabileşte pe seama hipertrofiei lobului restant, fără formarea de lobi noi. Ea începe la cîteva ore după hepatectomie, este maximă după 5—6 zile, se însoţeşte de încărcarea temporară cu grăsimi şi scăderea activităţii esterazice a hepatocitelor. Scăzută la început, activitatea esterazică creşte net după a şasea zi; scăderea iniţială indică infiltrarea grasă. Paralel cu ea, hepatocitele proliferează intens.

Se degajă impresia unui „apel" al grăsimilor de rezervă către ficat, sau a unei transformări lipidice a parenchimului hepatic care de altfel diminuă în cursul procesului de regenerare. Încărcarea temporară cu grăsimi neutre este urmată de sinteza crescută şi progresivă de proteine, de RNA şi fosfolipide.

Intensitatea procesului de regenerare se reduce progresiv pe măsură ce greutatea ficatului se apropie de cea iniţială; reducerea este un fenomen de reglare şi nu de epuizare. Dovada: noi hepatectomii parţiale sînt urmate de noi regenerări.

Explicaţia fenomenului care readuce la normal greutatea ficatului (dar nu peste normal) este controversată. În acest domeniu s-au emis mai multe teorii, dintre care cea umorală este cea mai des citată.

Aceasta porneşte de la premiza existenţei unui sau unor factori care permit adaptarea organului la dimensiunile organismului. În acest sens se ştie că:

— in vitro, serul puilor de găină „cu picioare scurte" inhibă creşterea tibiei, recoltată de la puii de găină „cu picioare lungi";

— hepatectomia parţială la un şobolan, provocată parenteral, duce la apariţia de mitoze în ficatul normal;

---

* Unii autori folosesc termenul de encefalopatie iar alţii preferă termenul de comă hepatică, în loc de cel de insuficienţă hepatică.

— serul de şobolan normal inhibă proliferarea hepatocitelor „în cultură”, pe care serul de şobolan hepatectomizat o accelerează. În plus, diluţia serului normal reduce capacitatea sa de inhibiţie a proliferării. Cu alte cuvinte, diluţia serului normal favorizează proliferarea culturilor de celule hepatice. De aici concluzia : diluţia, reducînd volumul factorului inhibitor din serul normal, favorizează regenerarea hepatică; dacă diluţia scade, adică dacă cantitatea factorului inhibitor ajunge la normal, regenerarea încetează (este inhibată).

S-ar putea ca inhibiţia să fie determinată de scăderea serumalbuminei (regenerarea este invers proporţională cu nivelul albuminelor plasmatice), sau a fosfolipidelor plasmatice (injectarea de fosfolipide inhibă regenerarea).

Se citează factori cu efect stimulator al regenerării hepatice : histamina şi anumite extracte embrionare. Ar fi vorba de două categorii de factori cu efecte antagoniste; din echilibrul lor ar rezulta volumul normal al ficatului, corespunzător cu greutatea organismului pe care-l „deserveşte”.

FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENŢEI HEPATICE

Prenchimul hepatic este constituit din 80% hepatocite, 16% celule Kupffer şi 4% alte celule. Toate constituie un complex morfofunctional în cadrul căruia hepatocitele posedă o dublă polaritate în funcţie de axul vascular al cordoanelor Remack; un pol corespunde capilarului biliar, al doilea capilarului sinusoidal.

Elementele constitutive ale parenchimului deşi structural şi funcţional diferite, sînt interdependente atît în condiţii normale, cît şi în condiţii patologice : de exemplu *necroza hepatocitelor* induce hiperplazia şi hiperreactivitatea celulelor mezenchimale care, la rîndul lor, influenţează negativ activitatea hepatocitelor, ca în *piecemeal necrosis*, evident în hepatitele cronice active sau în formele severe de hepatită acută.

Asinergismul funcţional

S-a arătat că unii agenţi agresori afectează diferenţiat structura, circulaţia cît şi caracteristicile biologice ale ficatului. Acesta se reflectă în perturbarea diferită a diverselor funcţii hepatice. Afectarea nu este deci nici simultană şi nici în aceiaşi măsură. Cu alte cuvinte, deşi interdependentă, activitatea diferitelor structuri ale ficatului nu este sinergică.

Asinergismul apare în condiţii de agresiune : agenţii etiologici, în funcţie de particularităţi şi tropism îşi exercită iniţial acţiunea de predilecţie asupra unui anumit sector parenchimologic (mezenchimal, vascular etc.) pe care îl alterează. Se degajă impresia rezistenţei variate la agresiune a diverselor componente structurale ale ficatului şi, respectiv, a variatelor funcţii ale hepatocitelor. Acestora le corespunde fie alterarea structurilor subcelulare cu funcţii metabolice, antitoxice etc. cu o polaritate spre capilarul sinusoidal, fie alterarea celor cu funcţie biliodigestivă şi excretorie cu o altă polaritate—capilarul biliar.

S-a observat că leziunile iniţiale apar la nivelul unor funcţii puţin importante (exemplu : reconversiunea urobilinogenului) sau noi filogenetic (exemplu : metabolismul galactozei). Tardiv sînt atinse funcţiile majore (exemplu : gluconeogeneza) şi vechi filogenentic (biligeneza). De aici necesitatea explorării ficatului în totalitate şi în dinamică (tabelul 38. III).

Tabelul 38.III

Teste cu specificitate pentru boala hepatică

Teste pentru sindromul dismetabolic
- glicemie
- electroforeză (alfa, beta globuline, albumine)
- ionograma (Na, K, sînge/urină)
- colesterolemie
- lipidemie
- trigliceridemie
- acizi grași liberi
- alfa glicerofosfat
- timp: sîngerare, coagulare, Quick
- calcemie, magneziemie
- fosfatemie
- glucozo-6-fosfataza serică
- 5′ nucleotidaza serică
- amoniac seric
- leucinaminopeptidaza serică
- beta glucuronidaza serică
- vitamina B 12 serică
- guanaza
- ceruloplasmina

Teste pentru hepatocitoliză
- transaminaze, GPT, GOT serice
- aldolaze serice
- gama glutamil transpeptidaza serică
- fosfataza alcalină
- sideremie
- cupremie

Teste pentru aparatul biliosecretor
- bilirubina serică, neconjugată, conjugată
- urobilinogen
- săruri biliare serice
- pigmenți biliari, sînge/urină
- BSP
- colecistografie
- ecografie căi biliare

Teste pentru sindromul inflamator
- VSH
- disproteinemie
- electroforeza, gamaglobuline
- Ig A, G, M
- fibrinogenemie

Teste pentru sindromul discrinic
- T3, T4
- estrogeni, testosteron, sînge/urină
- cortizol, aldosteron, derivați urinari
- ADH, neurofizine
- glucagon, insulină
- catecolamine

Teste pentru morfologie
- scintigrama hepatică
- ecografie hepatică
- CAT
- NMR
- puncție biopsie

Teste pentru patogenie
- Ag HB_s, Ag HB_c
- alfafetoproteina
- alți anticorpi și alte antigene

Teste pentru complicații/asociații
- ECG, EEG, EMG
- Rg cord pulmon
- Hemoleucograma
- Uree, creatinină, acid uric
- tubaj duodenal
- Rg/x gastrointestinal
- Addler
- amilazemie/uie
- gastroscopie

Tulburări biochimice și energetice

Leziunea anatomo-patologică a sindromului de insuficiență hepatică este rezultatul unei suite de modificări la nivel subcelular. În fazele inițiale acestea determină intervenția reacțiilor cu caracter compensator; ulterior apar leziunile celulare care devin, din cauza epuizării rezervelor morfofuncționale, reflectate în manifestările clinice și anatomopatologice.

Leziunile biochimice responsabile de debutul leziunilor morfofuncționale sînt reprezentate la nivelul hepatocitului de perturbarea mecanismelor furnizoare de energie. Deficitul energetic rezultat al acțiunii agentului etiologic, în primul rînd asupra nucleului, perturbă sinteza de DNA și RNA, adică perturbă mecanismele care stau la baza sintezei de proteine.

Perturbarea sintezei de acizi nucleici afectează:
— proteinele cu funcţie enzimatică necesare activităţii diverselor metabolice;
— proteinele pe care hepatocitul le sintetizează şi eliberează în plasmă, unde îndeplinesc diverse funcţii: transportor pentru lipide, hormoni, oligoelemente, factori ai coagulării, menţinerea presiunii coloidosmotică etc.

Deficitele enzimatice perturbă în consecinţă sintezele sistemelor de membrană celulară şi a celor care delimitează organitele subcelulare (reticulul endoplasmatic — RE, mitocondrii, lizozomi, aparat Golgi). În condiţii fiziologice la nivelul membranei plasmatice au loc procese de transport activ din şi în celule, care stau la baza polarităţii funcţionale a hepatocitului (pol sanguin — pol biliar); alterarea lor tulbură activitatea hepatocitului.

Aşa se explică tulburarea capacităţii membranei polului sanguin a hepatocitului de a capta bilirubină prehepatică (liberă, neconjugată). Este vorba de un fenomen care, împreună cu afectarea sistemului de membrană al RE (la nivelul căruia se realizează conjugarea bilirubinei cu acidul glucoronic), explică creşterea bilirubinei prehepatice în sînge.

În plus, afectarea membranei polului sanguin al hepatocitului explică perturbarea secreţiei anionilor organici (acizi biliari, BSP etc.) şi a mecanismului de pompă ionică, determinînd creşterea concentraţiei serice a bilirubinei conjugate în RE şi dezechilibrarea raportului dintre concentraţia intra şi cea extracelulară a K^+, Mg^{+2}, Na^+, Ca^{+2} etc.

Deficitul de energie perturbă în plus la nivelul membranelor:
— sistemele enzimatice care realizează procesele de detoxifiere şi biotransformare (citocromii P450 b) localizate în membrana RE;
— sistemele enzimatice care permit ataşarea componentei glucidice la lanţul polipeptidic sintetizat (fenomen care condiţionează procesul de secreţie din hepatocit) şi captarea din sînge a proteinelor îmbătrînite, catabolizaţi ulterior intracelulare;
— oxizomii, structura suport a proceselor de respiraţie cuplate cu fosforilarea, localizati în membrana crestelor mitocondriale;
— receptorii membranari specifici care „dictează" sensul de desfăşurare a reacţiilor chimice (sinteză sau degradare).

Sistemele de membrană (atît cele plasmatice, cît şi cele ale organitelor subcelulare) funcţionează într-o anumită configuraţie spaţială pe care le-o conferă compoziţia lor şi pe care o menţin diversele tipuri de legături fizico-chimice, cu consumul unor cantităţi mari de energie. Perturbarea lor generată de perturbarea proceselor chimice furnizoare de energie, înlocuieşte mecanismele active de transport transmembranar, cu schimburi realizate numai pe baza legilor fizico-chimice. Urmare: nivelarea concentraţiei diverşilor metaboliţi şi cofactori de o parte şi de alta a membranei şi oprirea proceselor metabolice în diverse stadii.

În aceste condiţii se acumulează produşi intermediari de metabolism, apar modificări de pH, de presiune osmotică şi de electroliţi.

Aceste modificări metabolice, care explică permeabilizarea membranei lizozomale — enzimele hidrolitice avînd acces la propriile structuri — stau la baza procesului de necroză, dominată de hepatocitoliză. Substratul ei morfologic este reprezentat de alterarea mitocondriilor, iar cel funcţional de deficitul de sinteză a ATP care frînează procesele energodependente. Consecinţe: pe de o parte incapacitatea membranelor de a menţine gradientele constituenţilor celulari, şi, pe de altă parte, înlocuirea transporturilor active prin membrane subcelulare şi cea hepatocitară, prin difuziune.

Se permite astfel *trecerea în ser a enzimelor, cuprului, fierului* şi *vitaminei* B_{12} din hepatocit şi tulburările de repartiţie selectivă (potasiul şi magneziul sînt înlocuite în hepatocit de sodiu şi calciu). Este vorba de ceea ce Fiessinger numea „sindromul de ficat prezent" care ar corespunde cu *sindromul dismetabolic* al autorilor moderni. În plus în simptomatologia insuficienţei hepatice pot fi descrise: sindromul portal, encefalopatia, sindromul icteric ş.a.

Sindroame fiziopatologice

Rezultă că fiziopatologia ficatului poate fi prezentată analitic plecînd de la tulburarea funcţiei „laboratorului organismului". Pot fi descrise tulburări la nivelul fiecărei funcţii (pag. 425). Dat fiind faptul că între funcţii există un mare grad de interconexiune (de exemplu funcţia de metabolizare a bilirubinei este continuată de cea de eliminare a pigmenţilor biliari în canaliculi; funcţia de sinteze proteice se răsfrînge asupra factorilor de coagulare sau în sinteza transportorilor hormonali), fiziopatologia insuficienţei hepatice trebuie privită în sensul polarizării funcţionale a hepatocitului: pol sanguin — pol biliar; la acestea se adaugă şi relaţia hepatocit — mezenchim.

Pot fi astfel descrise:

— sindroame în care leziunea este pe axul principal, pol sanguin—pol biliar: sindrom icteric, sindrom de stază portală;

— sindroame în care leziunea este a celulei (hepatocitului): sindrom dismetabolic, citolitic (sindrom biochimic), encefalopatia;

— sindrom inflamator, în care tulburarea este la nivel mezenchimal.

Este evident că mecanismele sînt intricate şi nu pot fi disociate în acest fel decît în scopuri didactic-analitice.

Sindromul dismetabolic

Se poate considera că sindromul dismetabolic apare ca manifestare a tulburării funcţiei metabolice, înţeleasă limitat în cadrul metabolismului intermediar. (În sens larg orice modificare hepatocitară poate fi încadrată în sindromul dismetabolic.)

Metabolismul glucidic poate fi modificat în sens hiper - sau, mai frecvent, hipoglicemic (tabelul 38.IV).

Hipoglicemia, este considerată ca un semn al insuficienţei hepatice acute: hepatectomia experimentală permite supravieţuirea numai dacă

Tabelul 38.IV

Modificări ale metabolismului glucidic în ciroză hepatică
(sursa : Podolsky, 1987)

Factori ce determină hiperglicemie	Factori ce determină hipoglicemie
Scăderea captării hepatice a glucozei	Scăderea gluconeogenezei
Rezistență hepatică la insulină	Scăderea conținutului hepatic în glicogen
Rezistență periferică la insulină	Rezistență hepatică la glucagon
Tulburare hormonală în ser	Aport oral redus
hiperglucagonemie	Hiperinsulinemie secundară șuntării porto-sistemice
hipocortizolemie	
hipoinsulinemie	

animalul primește perfuzii de glucoză. La om, administrarea de glucoză nu corectează tulburările psihice caracteristice encefalopatiei din insuficiența hepatică și nici nu previne coma și moartea. La acești bolnavi s-au evidențiat concentrații crescute de acid lactic și piruvic atît în sînge cît și în LCS, deși nivelul glicemiei este în limite normale. Aceasta presupune tulburarea utilizării glucozei la nivelul SN, cu perturbarea etapelor de degradare aerobă, încă din faza de intrare la ciclul Krebs. Cauza : incapacitatea ficatului de a sintetiza atît cocarboxilaza din vitamina B_1, cît și cantități suficiente de CoA. În același timp cantitățile mici de substrat care intră în ciclul Krebs sînt blocate în etapa alfacetoglutarat→succinat din cauza concentrației crescute de NH_2.

În acest domeniu trebuie reținut că hepatocitul, spre deosebire de celelalte celule capabile să realizeze sinteza de glicogen, este singura celulă în care este prezentă glucozo-6-fosfataza, enzimă capabilă să catalizeze reacția furnizoare de glucoză liberă, utilizată ca sursă energetică.

Faptul că la animalele hepatectomizate administrarea de glucoză corectează numai pentru scurt timp hipoglicemia și coma, pe care hepatectomia o induce, permite o concluzie : principalul mecanism rapid de liberare a glucozei este glicogenoliza, limitată de cantitatea depozitelor hepatice de glicogen. Gluconeogeneza este un proces lent care necesită pe lîngă efectori hormonali (glucocorticoizi, glucagon) și setul de enzime care permite interconversia lipide—peptide—glucide, enzimele necesare nemaifiind sintetizate.

Creierul utilizează 80 mg glucoză/minut, adică 60% din debitul glucozat hepatic (130 mg/minut). Dependența activității celulei nervoase de oxidare a glucozei este bine demonstrată în coma hipoglicemică : pierderea stării de conștiență apare la reducerea glucozei la 25% din debitul glucozat hepatic și a consumului de O_2 scade de la 6,8 volume % la 1,8 volume, situație întîlnită în coma profundă. La cele de mai sus se adaugă hipoxemia instalată ca urmare a perturbării dinamicii circulației cerebrale, ce crește și mai mult necesitățile de glucoză ale celulei nervoase.

Creşterea necesităţilor de glucoză accentuează deficitul de energie care conduce la hepatonecroză şi, respectiv, reducerea numărului de hepatocite funcţionale. Consecinţa: tulburarea atît a căilor metabolice care asigură sinteza glicogenului şi procesul de gluconeogeneză, cît şi a căilor metabolice care asigură glicogenoliza şi utilizarea glucozei. Toate acestea fac ca debitul glucozat hepatic să nu mai poată asigura necesarul de glucoză pentru periferie; în stadiile finale ale insuficienţei hepatice apare hipoglicemia.

În acelaşi timp nivelul insulinei circulante, crescute din cauza numărului mic de hepatocite funcţionale (nu se mai asigură catabolizarea insulinei adusă de sîngele port), agravează şi mai mult hipoglicemia.

Scăderea sintezei de proteine este evidenţiată prin scăderea seralbuminelor şi a factorilor de coagulare. Fenomenul apare ca o consecinţă a redistribuirii lor între sectorul vascular şi cel interstiţial, precum şi a degradării lor pînă la stadiul de oligopeptide şi aminoacizi.

Aceşti produşi sînt rezultatul efortului compensator al hepatocitului de a-şi regenera structurile distruse. În sînge cresc cantităţile de aminoacizi, polipeptide şi amoniac.

Procesul indică incapacitatea celulară hepatică de a sintetiza proteine şi de a introduce NH_3 în ciclul ureogenetic.

Scăderea factorilor coagulării sintetizaţi de ficat (în prezenţa vit. K) generează sindrom hemoragic prin tulburarea mecanismelor de coagulare propriu zisă (coagulopatii).

De precizat că în acest domeniu complicaţia majoră a unor hepatopatii este hemoragia de cauză vasculară, care îmbracă caracter dramatic în necrozele hepatice acute şi în rupturile de varice esofagiene. Mecanismul acestui tip de hemoragie este determinat şi de faptul că ficatul produce complexul protrombinic (protrombina — FII, proconvertina — F III, factorul Stuart—F X şi factorul Christmans — F IX).

Intervenţia ficatului în formarea complexului protrombinic este directă pentru F II — (protrombină) şi F VII — (proconvertină) care are loc în microzomii hepatocitelor şi, pe de altă parte, indirectă, prin asigurarea bilei necesare absorbţiei intestinale a vitaminei K.

Procesul de colesterologeneză şi de LDL şi HDL-sinteză este tulburat de boli hepatice severe.

Inversarea raportului seric dintre acizii graşi liberi şi trigliceride care cresc şi *colesterolul esterificat şi lipoproteinele* care scad se observă mai ales în hepatite şi ciroze; în ficatul gras, mai ales cel de etiologie etilică, modificările sînt majore.

Manifestarea serică este scăderea lipoproteinelor (în special a celor cu densitate înaltă) şi a colesterolului neesterificat (în hepatitele acute).

Manifestarea morfopatologică este încărcarea grasă a hepatocitului expresie a exagerării catabolismului periferic; şi a imposibilităţii acestuia de a mobiliza lipidele în LDL şi HDL.

Scăderea sintezei acizilor biliari, întîlnită de regulă de hepatitele grave, este consecinţa atît a perturbării sintezei lor din colesterol (vezi şi p. 119) cît şi a activităţii membranare deficitare a polului biliar a hepatocitelor

Perturbarea sintezei este consecința alterării convertirii acizilor biliari în bilacil—S—CoA (proces localizat la nivelul RE) și a conjugării lor cu taurina și glicocolul, proces care nu se mai poate efectua datorită deficitului enzimei lizozomale (bilaciltransferaza). Steatoreea prezentă la 50% din cirotici (cu valori medii de 10 g/zi) este determinată de procesul de reducere a acizilor biliari conjugați în intestin (consecutiv scăderii sintezelor hepatice).

Leziunile complexe ale metabolismului intermediar (mai ales proteic și lipidic) determină apariția a ceea ce a fost denumit într-un cadru mai larg *sindrom de denutriție*. Acesta nu poate fi pus exclusiv pe seama alterării metabolismului sistemelor proteice, dat fiind componenta lezională importantă a metabolismului lipidelor complexe (colesterol, fosfatide (vezi pag. 113, 119).

Sindromul de denutriție face parte din tabloul clinic al tuturor afecțiunilor hepatice.

El este dominat de *scăderea în greutate* sub valorile standard. Cauzele scăderii în greutate sînt complexe și reprezentate de: reducerea aportului de principii alimentare (anorexie), dereglarea funcțiilor de sinteză, prelucrare, depozitare și eliberare de către ficat a principiilor nutritive și, uneori, maldigestie ori malabsorbție.

Al doilea element important în fiziopatologia sindromului de denutriție este *distrofia musculară*. Aceasta apare prin deficitul de transport la și de la ficat a unor factori metabolici ca, de exemplu lipoproteinele, și prin tulburarea ciclului Felig (vezi pag. 77).

Prin scăderea masei musculare și a depozitelor de proteine se constată semne cutaneo-mucoase (uscăciune, glosită), osoase (osteoporoză)și hematologice (anemie marcată). În patogenia distrofiei musculare și a scăderii în greutate a fost implicată termogeneza crescută (Heymsfield).

Al treilea factor în patogenia denutriției, generată prin tulburarea metabolismului complex lipoproteic, este *deficitul de transportori vitaminici*, atît pentru vitaminele liposolubile cît și pentru cele hidrosolubile. În plus alterarea hepatocitului generează tulburări în depozitarea unor astfel de factori S.

Se evidențiază nivel scăzut al vitaminelor liposolubile (A, D, E), iar în cirozele alcoolice reducerea conținutului în vitamine hidrosolubile (B_1, B_2, B_6, B_{12}). În afecțiuni parenchimatoase difuze cronice se reduce atît utilizarea acidului folic și vitaminei B_{12} cît și cea a depozitelor hepatice de vitamine din grupa B, a acidului folic și a nicotinamidei.

La cele de mai sus trebuie adăugată incapacitatea ficatului bolnav de a transforma vitamina B_6 în pirodoxal fosfat, de a activa vitamina D în 25-hidroxivitamină D.

Tulburarea echilibrului acido-bazic este însoțită de tulburări neuropsihice.

Alcaloza metabolică și apoi *alcaloza mixtă* sînt prezente deseori căci conținutul seric de acid lactic și acid piruvic este crescut. În mecanismul alcalozei un rol important revine procesului de amoniogeneză renală cu eliberarea concomitentă a unor cantităţi mari de H^+. Alcaloza deplasînd spre dreapta reacţia $NH_4^+ \rightarrow NH_3 + H^+$, va elibera NH_3. Acesta, fiind difuzabil, străbate bariera hematoencefalică şi produce, la nivelul celulei nervoase, tulburări metabolice, energice (vezi mai departe), iar prin configuraţia lui cuaternară, asemănătoare ganglioplegicelor, tulbură şi transmisia sinaptică.

Acidoza metabolică, apare numai la concentraţii de acid lactic care depăşesc 1,66 mmol/l (= 150 mg/dl), valori întîlnite de cele mai multe ori puţin înaintea exitusului.

Creşterea concentraţiei sanguine de bilirubină liberă şi conjugată, ce stă la baza icterului, însoţeşte uneori insuficienţa hepatică (vezi sindromul icteric):

— bilirubina liberă (prehepatică) creşte în sînge datorită incapacităţi membranei polului sanguin al hepatocitului de a o capta, iar cantităţile mici de bilirubină neconjugată care reuşesc să străbată respectiva membrană, nu mai sînt conjugate la nivelul RE;

— bilirubina conjugată creşte din cauza perturbaţiei funcţiei transportoare a proteinelor intrahepatocitare, Y şi Z, a căror sinteză este profund afectată şi ca urmare a leziunilor membranare ale polului biliar al hepatocitului care nu mai asigură funcţionarea mecanismelor de pompă pentru anioni.

Tulburările metabolismului hidroelectrolitic (în special hidrosalin) sînt frecvente şi de mare severitate. În patogenia lor un rol important îl are relaţia ficat-rinichi (Arieff, 1988) (tabelul 38. V).

Tabelul 38.V

Factori umorali în patogenia retenţiei hidrosaline în insuficienţa hepatică
(sursa: Levy, 1988)

Efecte tubulare renale directe
- aldosteron
- catecolamine
- estrogeni
- alţi factori antinatriuretici
- defect de factor atrial natriuretic
- deficit de glomerulopresină

Efecte tubulare mediate de ischemia renală secundară sau de alte acţiuni vasoactive
- angitensina II
- catecolamine
- endotoxine (rezorbite din tractul gastrointestinal)
- deficit intrarenal de kinine
- deficit intrarenal de prostaglandne (vasodilatatoare)
- sinteză crescută de tromboxan
- VIP crescut
- materiale vasodepresoare eliberate de ficat

VIP = *vasoactive intestinal polipeptide*

Hiponatriemia, care apare în proporţie de 1–2,5% în populaţia internată, este asociată cu mortalitate de 6–20 ori mai mare. La cei cu boală hepatică mortalitatea este încă mai ridicată dacă prezintă şi hiponatriemie, de cel puţin două ori (adică 12–40 ori).

Mecanismul hiponatriemiei ține de imposibilitatea rinichiului de a elimina apa și de administrarea terapeutică, pentru encefalopatie, de bromcriptină (hormon care stimulează secreția și funcția ADH).

Simptomele clinice se suprapun peste cele de encefalopatie. Ca tulburare specifică hiponatriemiei din boala hepatică este descrisă *mielinoza central-pontină*.

Hipernatriemia, care apare în populația de peste 60 ani în proporție de 1,5%, are drept cauze în bolile hepatice: scăderea eliminărilor de apă (vezi și ascita), creșterea resorbției de sodiu, administrarea de agenți terapeutici osmotici tip lactuloză (folosit ca antiamoniogenetic intestinal). Acest din urmă mecanism pare a fi cel mai frecvent implicat în ciroza hepatică.

Sindromul de citoliză hepatică

Sindromul de hepatocitoliză este un sindrom biologic (de laborator). Liza componentelor structurale ale hepatocitului (mai ales) dar și a celulelor Kupffer generează eliberarea în circulație a unor compuși a căror concentrație (de obicei crescută) poate fi cercetată: enzime, compuși din depozite (exemplu fier).

Enzimele cele mai frecvent cercetate și crescute în bolile hepatice sînt transaminazele (vezi GPT, GOT și pag. 141), gamaglutamil-transpeptidaza (γGT) și lacticdehidrogenaza (LDH).

GPT și GOT nu sînt specifice ficatului, creșterea lor poate apare și în alte citolize (cardiacă, musculară). Nivelele ridicate serice ce apar în bolile hepatice caracterizează forme acute de boală (hepatite virale acute). Ele nu reprezintă un indicator al funcției hepatice. De cele mai multe ori transaminazele nu trădează decît un proces litic de dată recentă: la debut sau de evoluție recentă.

γGT este relativ specific mitocondriilor hepatice. Creșterea sa este element important prognostic pentru stadiul evolutiv: crește în recidive. Creșterea persistentă trădează cronicizare.

LDH crescută (în special forma hepatică) poate da informații asemănătoare cu cele ale γGT.

Sideremia crește precoce în alterările hepatice, corelativ cu transaminazele. În interpretarea sideremiei trebuie ținut seama de coexistența anemiei hemolitice imune și de sindromul hemoragic, asociate fie hepatitei agresive „lupice”, fie cirozei hepatice.

Sindromul toxic

Se știe că sediul majorității proceselor de detoxifiere (de exemplu a substanțelor medicamentoase și a florei intestinale) este reprezentat de reticulul endoplasmatic din hepatocite.

Aici are loc oxidarea medicamentului (hidroxilarea și demetilarea lui) și conjugarea (glucuronarea sau sulfatarea lui). La baza proceselor de oxidare și conjugare stă fixarea medicamentelor pe citocromul P_{450}, care cu ajutorul P_{450} — reductazei îl oxidează și imediat (și în același loc) îl conjugă cu acidul glucuronic în prezența transferazelor, sau îl sulfatează.

Pierderea capacității hepatocitelor de a neutraliza și elimina din organism atît reziduurile catabolice naturale cît și substanțele toxice introduse din ambianță și de a asigura desfășurarea integrală a lanțurilor lor metabolice cu apariția consecutivă a produselor intermediare generează sindromul toxic.

Acesta se exprimă printr-o gamă de manifestări clinice, care pot evolua pînă la coma hepatică. Ele sînt generate de endotoxinemiile și uneori bacteriemiile enterogene din ciroze. Procesul este urmat de reducerea anticorpogenezei determinată de șuntarea parțială a sistemului de apărare mezenchimal, prin devierea sîngelui portal în circulația sistemică.

În aceste condiții endotoxinemia, respectiv bacteriemia se însoțește de deversarea în circulația sistemică a diverșilor produși de origină intestinală (histamina, indol, scatol, fenol etc.) realizînd una din fațetele sindromului toxic hepatic.

Endotoxinele au capacitatea de a genera, intraintestinal, NO (oxid nitric). Acesta are importante efecte fiziopatologice (Vallance, 1991): datorită lui se pot explica creșterea debitului cardiac (a circulației în general), creșterea metabolismului bazal și vasodilatația ciroticilor.

În afara produșilor care apar în urma digestiei bacteriene endointestinal, în sîngele port pătrund și diferite molecule (polipeptide, polizaharide) care rezultă din digestia intraluminală incompletă; pătrunderea lor în sîngele port este facilitată de fenomenele de stază portală.

În condițiile formării șunturilor porto-cave, bariera hepatică fiind parțial ocolită, macromoleculele nonself respective, la fel ca și cele de origină bacteriană cu proprietăți antigenice, solicită masiv și cronic sistemul mononuclear macrofagic și respectiv sistemul anticorpoformator. Diversele laturi ale sindromului toxic cu patogenie hepatică este amplu, variat și intricat cu celelalte alterări ale funcționalității polivalente hepatocitare.

Sindromul discrinic

Afectarea parenchimatoasă difuză a ficatului, alterează metabolismul unor hormoni. Cauza alterării: deficitul de hidroxilare și conjugare, care în mod normal inactivează și hidrosolubilizează anumiți hormoni favorizînd eliminarea lor urinară și biliară. Deficitele la care ne referim sînt generate de:

— modificări atît ale sistemului enzimatic microzomal responsabil al hidroxilării, cît și ale sistemului purtător al glucuronil-transferazei activă în procesul de conjugare;

— incapacitatea ficatului lezat de a asigura integral necesitățile de proteine transportoare ale hormonilor.

Aceste deficite se repercută asupra glucocorticoizilor, esterogenilor, progresteronului, testosteronului, aldosteronului, hormonilor tiroidieni, pancreatici și medulosuprarenalieni.

În bolile hepatice se produc acumulări de hormoni prin:

— deficit de inactivare cu efect imediat (inducție enzimatică microzomală și inhibiție competitivă);

— deficit de inactivare cu efect la distanță (inhibiția de producere a hormonilor tropi hipofizari prin efect feed-back).

Sindromul imunologic

La omul normal ficatul nu sintetizează Ig. În hepatitele acute virale postnecrotice rezultă produşi proteici cu proprietăţi non self. Aceştia induc hiperreactivitatea ţesutului mezenchimal hepatic şi chiar extrahepatic. Consecinţele: celulele endoteliului sinusoidal se diferenţiază, iar celulele Kupffer, hipertrofiindu-se, participă activ la arcul aferent al răspunsului imun (vezi şi vol. II).

În spaţiile portale apar infiltrate limfo-plasmatice, adică formaţiuni limfoide cu rol în elaborarea de Ig; înmulţirea imunoglobulinelor eliberate de structurile limfoplasmocitare hepatice şi extrahepatice persistă şi după începerea acţiunii factorului etiologic iniţiator şi chiar a leziunilor de necroză. La excesul de imunoglobuline contribuie şi reglarea deficitară a concentraţiei lor serice datorită reducerii catabolismului hepatic. Dovada: creşterea proteinemiei totale pe seama imunoglobulinelor după hepatectomie parţială esperimentală.

Hiperreactivitatea mezenchimală din bolile hepatice nu se limitează numai la celulele Kupffer şi la infiltratul limfoplasmocitar din spaţiile porte. Ea se extinde şi extrahepatic la măduva hematoformatoare, ganglioni limfatici şi splină, iar expresia umorală o constituie *sindromul imunologic*.

Înmulţirea imunoglobulinelor produse de mezenchimul hepatic şi extrahepatic, inclusiv infiltratele limfo-plasmocitare se manifestă prin disproteinemii, aşa numite „de încărcare", reflectat în modificările cantitative a principalelor fracţiuni proteice plasmatice şi în testele de labilitate serică proteică.

Variaţiile cantitative se referă la:

— albumina, care scade în afecţiunile hepatice cronice şi evolutive;

— alfa$_2$ macroglobuline, care cresc în hepatopatii şi scad în ciroze şi neoplasme;

— haptoglobulina, care scade în leziunile parenchimatoase hepatice;

Sindromul de hipertensiune portală

Acesta este expresia clinică majoră a cirozei hepatice care, reflectînd leziuni progresive şi ireversibile, recunoaşte drept substrat morfologic alterarea structurală difuză a ficatului, necroza parenchimatoasă, regenerarea nodulară şi fibroza.

Etiologie

În funcţie de sediul obstacolului care generează tensiunea portală, se descriu:

— *forma presinusoidală extrahepatică* produsă de tromboze ale venei porte, prin procesele tumorale compresive, prin policitemie sau prin tromboze ale venei splenice (uneori complicaţie a unei pancreatite) endo- sau exoportale;

— *forma presinusoidală intrahepatică* de hipertensiune portală, mai rară, apare în cursul hepatitelor acute prin compresiune asupra ramurilor portale din teritoriul lobular, exercitată de exsudatul inflamator abundent, în unele lipodistrofii hepatice, în angiocolita cronică supurativă, în boli mieloproliferative, boala Hodgkin, sarcoidoză, schistosomiază;

— *forma sinusoidală intrahepatică* prin bloc juxta sinusoidal, este cea mai frecventă (tabelul 38.VI). Cauza blocului : modificările anatomice caracteristice cirozei hepatice (fig. 38.2) ;

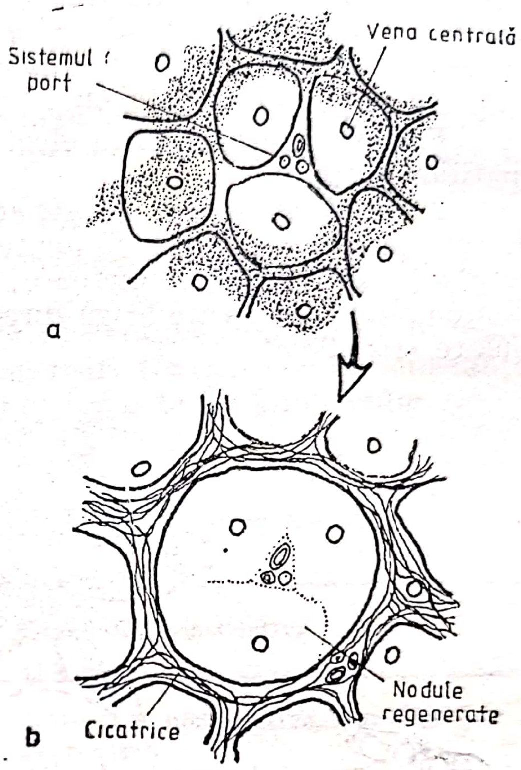


Fig. 38.2. — Ilustrarea schematică a patogenezei cirozei post-necrotice. De notat că zone neregulate și întinse de necroză a celulelor hepatice (ariile umbrite din figura de sus) pot lăsa în urmă o insulă supraviețuitoare de celule hepatice cuprinse între diferiți lobuli intacți și parțial necrotici. În timpul regenerării, rămășițele lobulilor hepatici se unesc pentru a forma un nodul întins înconjurat de o cicatrice densă neregulată, care înlocuiește celulele hepatice necrotice.

Tabelul 38.VI
Cauze sinusoidale pentru creșterea rezistenței vasculare portale
(sursa : Reichen, 1990)

- Cauze hepatocelulare
  - steatoză
  - hiperplazie
  - regenerare
- Cauze interstițiale
  - capilarizarea sinusoidelor
  - cicatrici fibrovasculare
  - edem
- Alterare endotelială
  - boală de stocaj (exemplu : vitamina A)
  - balonare endotelială
  - factori umorali
  - pierderea fenestrării
  - infiltrate inflamatorii
  - activarea celulelor Kupffer

— *forma prin bloc postsinusoidal* produsă de endoflebita hepatică (care poate obstrua și venele suprahepatice — sindrom Budd-Chiari — prin bloc postsinusoidal extrahepatic) din cauze diferite : obstrucția tumorală, policitemie, contraceptive orale, intoxicație alimentară cu flori de seneca ;
— *forma prin bloc postsinusoidal extrahepatic*, consecința unei staze venoase cardiace, întîlnită (în afara sindromului Budd-Chiari) în pericardita constructivă și insuficiența cardiacă dreaptă.

Patogenie

Hipertensiunea portală este urmarea unor tulburări de natură lezională (morfologică). Pe de altă parte consecințele leziunii hepatice, atît asupra circulației hepatice dar și a celei sistemice, nu pot fi puse numai pe seama simplei leziuni morfologice. Factori umorali sînt tot mai des citați ca implicați în patogenia hipertensiunii portale.

Factorii morfologici au efect atît asupra hepatocitelor cît și asupra spațiilor porte.

Necrozele celulare cu atrofie hepatocitară consecutivă permit formarea de septuri fibroase și membranare. Acestea disecă arhitectonica lobulară hepatică, obstruează numeroase sinusoide și transformă unele capilare sinusoidale în vene care leagă direct circulația portă cu venele centrolobulare (fig. 38.3).

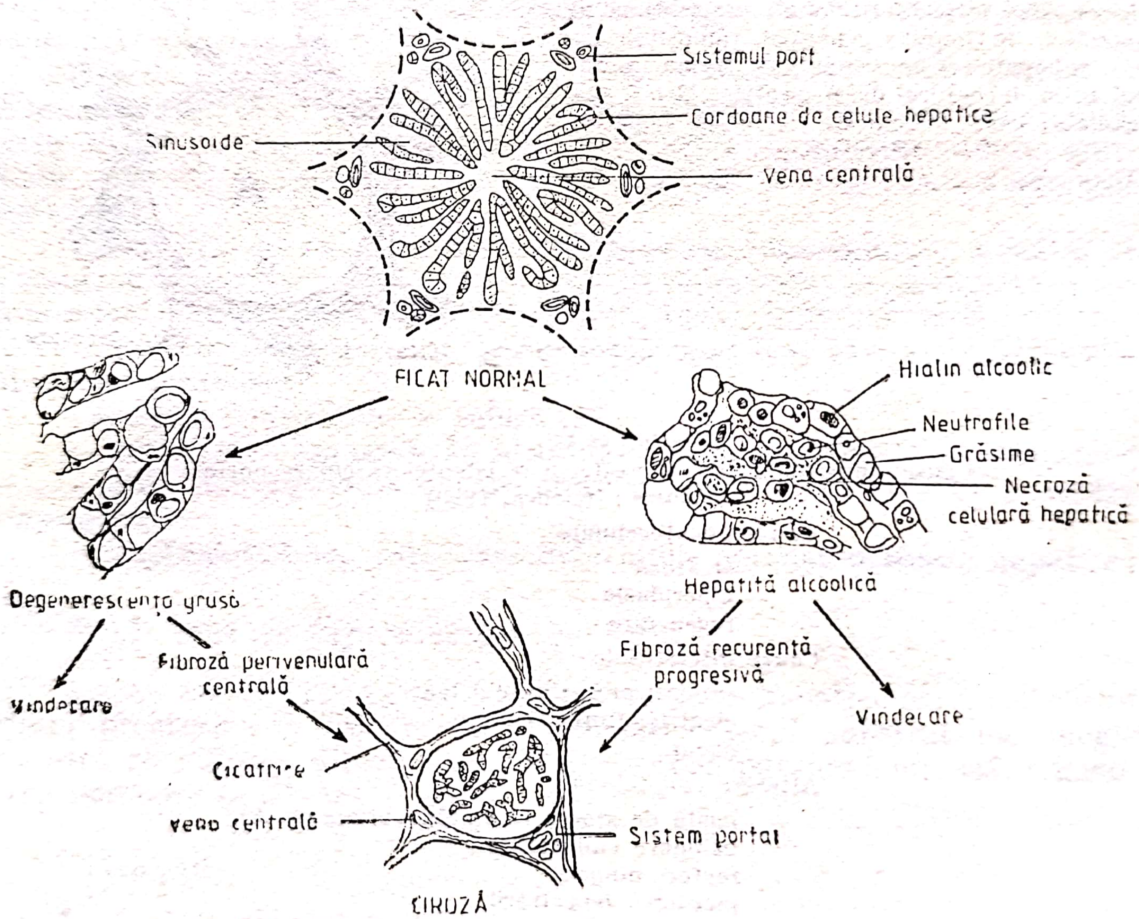

Sistemul port
Cordoane de celule hepatice
Sinusoide
Vena centrală
FICAT NORMAL
Hialin alcoolic
Neutrofile
Grăsime
Necroză celulară hepatică
Degenerescență grasă
Hepatită alcoolică
Fibroză perivenulară centrală
Fibroză recurentă progresivă
Vindecare
Vindecare
Cicatrice
Venă centrală
Sistem portal
CIROZĂ

Fig. 38.3. — Ilustrarea schematică a modificărilor morfologice în boala ficatului alcoolic: necroză, fibroză, regenerare, degenerescență grasă.

Regenerarea medulară, cuprinzînd sinusoidele și venele intrahepatice, permite formarea de anastomoze portosistemice. Acestea, la rîndul lor permit, pe de o parte, șuntarea parțială a parechimului hepatic și, pe de altă parte, un flux crescut de sînge arterial prin arterio-portale și deci un plus de presiune în sistemul port.

In același timp, creșterea presiunii intrasinusoidale alterează (datorită permeabilității crescute de lichide și proteine) structura hepatocitelor şi cu timpul duce la *hialinizarea sinusoidelor*, reducînd coeficientul de difuziune. Consecinţa : capacitatea ficatului de a extrage O_2 din sînge (mai mult decît capacitatea celorlalte organe), care-i permit să-şi asigure funcţiile sale complexe (chiar în stările hipoxice), scade. Scăderea induce *atrofia* organului care se adaugă la cea provocată de distrucţia parenchimatoasă şi de proliferarea conjunctivă.

Factorii umorali. Alterarea morfologică a parenchimului hepatic nu a putut explica în întregime apariţia hipertensiunii portale. S-a arătat că la tulburările „mecanice" se adaugă unele tulburări de ordin funcţional. Acestea constau din vasoconstricţie intrahepatică.

Numeroase substanţe cu rol vasoconstrictor hepatic au fost experimentate în leziunile hepatice provocate. Unele din ele au fost observate şi la bolnavi (tabelul 38.VII). Izolarea unor mecanisme funcţionale în patogenia hipertensiunii portale a permis încercări terapeutice cu substanţe anticonstrictive (tabelul 38.VII) ; eficienţa lor este încă în studiu.

Tabelul 38.VII

Factori umorali implicaţi în patogenia hipertensiunii portale (sursa : Reichen, 1990).

Factor	Terapie anticonstrictivă
Norepinefrina	betablocante β_2 selective, β_1 nonselective, α antagonişti periferici, α agonişti centrali
Serotonina	antiserotoninergice S_2, antireceptori
Glucagon	paradoxal glucagonul se administrează în varice esofagiene
PG	antagonişti PG
Prostaciclina	
Leucotriene	
Endotoxine	antagonişti calciu
PDAF (factori de activare trombocitari	inhibitori ACE
GABA	nitraţi organici
Histamina	antihistaminice
VIP	

Consecinţele blocului sinusoidal

Pot fi considerate două tipuri de efecte după deficitul din circulaţia intrahepatică : tulburări legate de sistemul port şi tulburări ale circulaţiei sistemice.

Modificări în sistemul port sînt legate în special de blocajul fluxului sanguin şi de limfă din teritoriile intestinale. Evenimentul cel mai precoce, din modificările de hemodinamică generate de obstrucţia sinusoidală, este creşterea presiunii intrahepatice, urmată, de la un anumit prag, de returul fluxului portal (fig. 38.4). Scăderea aportului de sînge privează ficatul de o serie de substanţe din teritoriul mezenteric care sînt reţinute sau ajung în cantităţi reduse la ficat. Consecinţe : scăderea conţinutului în citocrom P 450. Sînt afectate procesele de biotransformare microzomală a medicamentelor şi de detoxifiere a unor carcinogene, a sintezei de lipide şi a aportului de substanţe hepatotrope (de exemplu insulina şi glucagonul), toate afectînd structura ficatului.

Creşterea presiunii intrasinusoidale şi a fluxului limfatic, se produce odată cu creşterea obstacolului postsinusoidal (în hipertensiunea portală postsinusoidală). Cînd creşterea obstacolului depăşeşte capacitatea de transport a canalului toracic, limfa bogată în proteine poate trece prin capsula Glisson în cavitatea abdominală constituind ascita bogată în proteine.

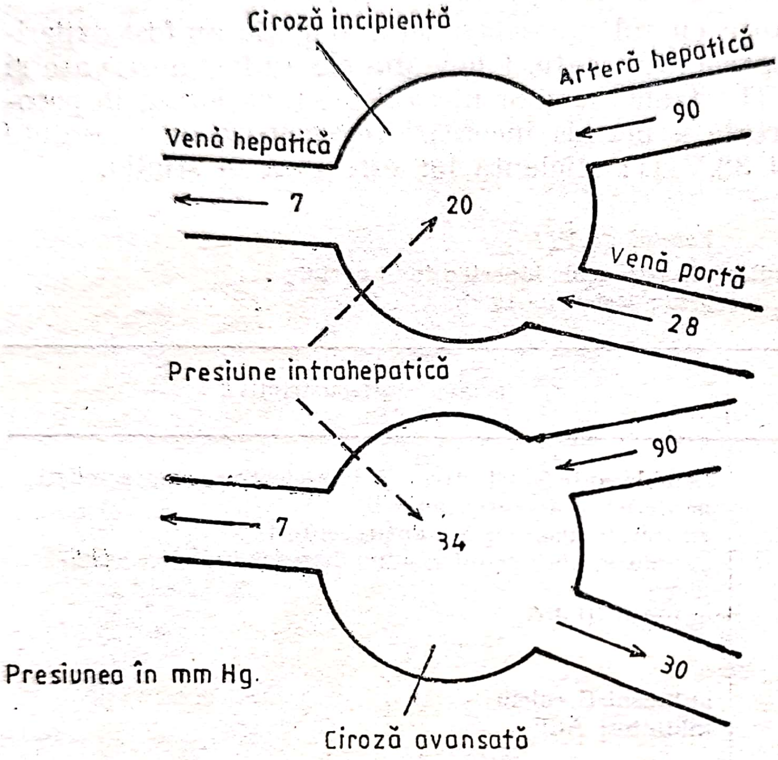


Fig. 38.4.—Tulburările hemodinamice în: Ciroza incipientă: presiunile şi rezistenţa intrahepatică sînt crescute; sîngele port la o presiune de 20 mmHg mai perfuzează ficatul. Ciroza avansată: creşterea presiunii intrahepatice duce la blocarea circulaţiei; sîngele port ocoleşte ficatul.

Creşterea presiunii hidrostatice şi a stazei în teritoriul mezenteric *modifică absorbţia intestinală*, generînd deseori sindrom de malabsorbţie.

Modificări în circulaţia sistemică se constată adesea (în ciroză) ca un sindrom caracterizat prin *creşterea debitului cardiac*, ca rezultantă a modificărilor volumului de sînge circulant ce scurtează timpul de circulaţie. Modificarea se traduce prin creşterea volumului de sînge circulant, atribuită scăderii rezistenţei periferice consecutivă deschiderii anastomozelor arterio-venoase preexistente din rinichi, ficat şi tubul digestiv.

Deschiderea acestor anastomoze se datoreşte histaminei şi feritinei care, în condiţiile şuntului porto-cav, nu mai sînt inactive de ficat.

Modificările complexe din teritoriul portal, asociate cu cele din circulaţia sistemică şi cu tulburările metabolice ale celulei hepatice, generează cadrul fiziopatologic al acumulării de lichid în peritoneu, adică sînt baza formării ascitei.

Ascita

Ascita este atît rezultatul stazei și hipertensiunii portale, cît și hipoproteinemiei ; la ele se adaugă hiperaldosteronismul secundar (fig. 38.5).

Ascita apare de obicei în faza finală a cirozei, fiind o caracteristică a acestei boli, în hepatitele cronice produse de factorii toxici (alcoolism cronic) și/sau virali (hepatitele B, non A, non B).

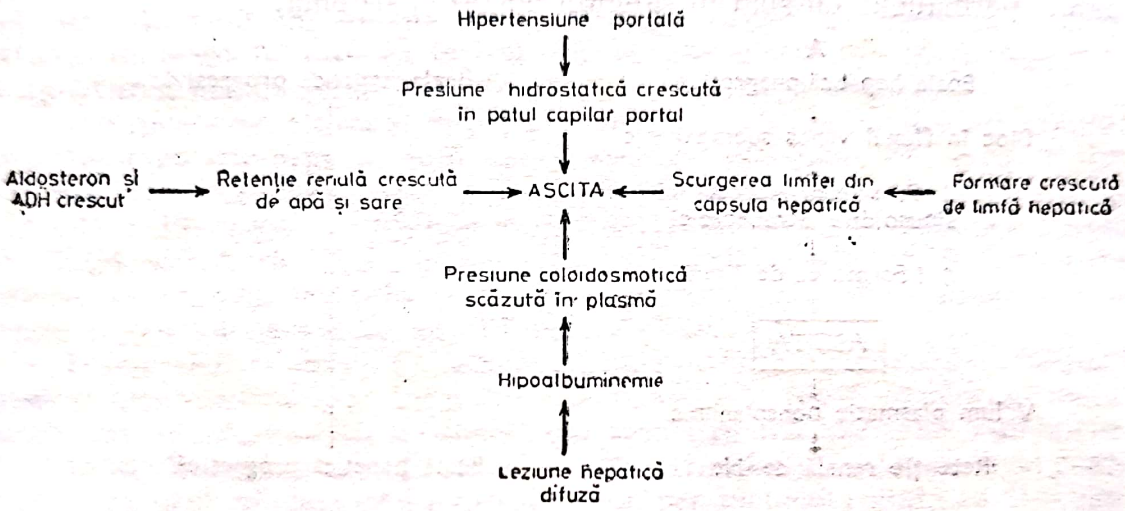

Hipertensiune portală
Presiune hidrostatică crescută în patul capilar portal
Aldosteron și ADH crescut
Retenție renală crescută de apă și sare
ASCITA
Scurgerea limfei din capsula hepatică
Formare crescută de limfă hepatică
Presiune coloidosmotică scăzută în plasmă
Hipoalbuminemie
Leziune hepatică difuză

Fig. 38.5. — Factorii patogenici în formarea ascitei.

Factorii principali inscriminați în determinismul ascitei sînt hipertensiunea portală cu dublă acțiune : creșterea presiunii hidrostatice și stimularea secreției de aldosteron prin reținerea de apă și Na^+.

Stimularea axului renină-aldosteron (SRA) începe cu creșterea activității reninei în ser, determinată fie direct de hipertensiunea portală, fie indirect prin releul reprezentat de scăderea volemiei centrale (eficiente) și, consecutiv, de scăderea filtratului glomerular. În plus, există un raport direct între hipertensiunea portală (circulația suprahepatică blocată) și concentrația serică a reninei, care, prin intermediul angiotensinei, stimulează secreția de aldosteron.

Relația în plan temporal între ascită și retenția de apă și Na (prin aldosteron în primul rînd), a fost privită în două moduri diferite (fig. 38.6) : 1. ascita ar genera modificările ce țin de reglarea SRA ; sau 2. retenția hidrosalină generează ascită în prezența unui bloc sinusoidal (ipoteza overflow) (Levy, 1988).

Se susține că, pe lîngă stimularea axului renină-angiotensină-aldosteron, în mecanismul ascitei ar interveni și creșterea în ser a factorului antidiuretic. Acesta acționează asupra reabsorbției de apă la nivelul tubilor distali și colector favorizînd difuziunea spre lichidul interstițial hiperton din medularea rinichilor. Urmarea : retenția de Na^+ și apă. La retenția de apă participă și acțiunea antinatriuretică și antidiuretică pe care o exercită concentrația în exces a esterogenilor. Ea este generată de ficatul insuficient ce nu mai metabolizează steroizii gonadali și corticosuprarenali.

Un alt factor patogenic al ascitei este reprezentat de hipertensiunea din sistemul limfatic al ficatului, blocat concomitent cu sistemul port. Obstrucția sinusoidală și postsinusoidală produce limgangiectazii și creșterea debitului limfatic cu transsudare transcapilară; transsudarea limfei în cavitatea peritoneală se produce la nivelul capsulei Glisson și a peritoneului visceral. Acest transsudat nu este fix; el este mobil și în echilibru dinamic permanent cu spațiul sanguin portal și sistematic.

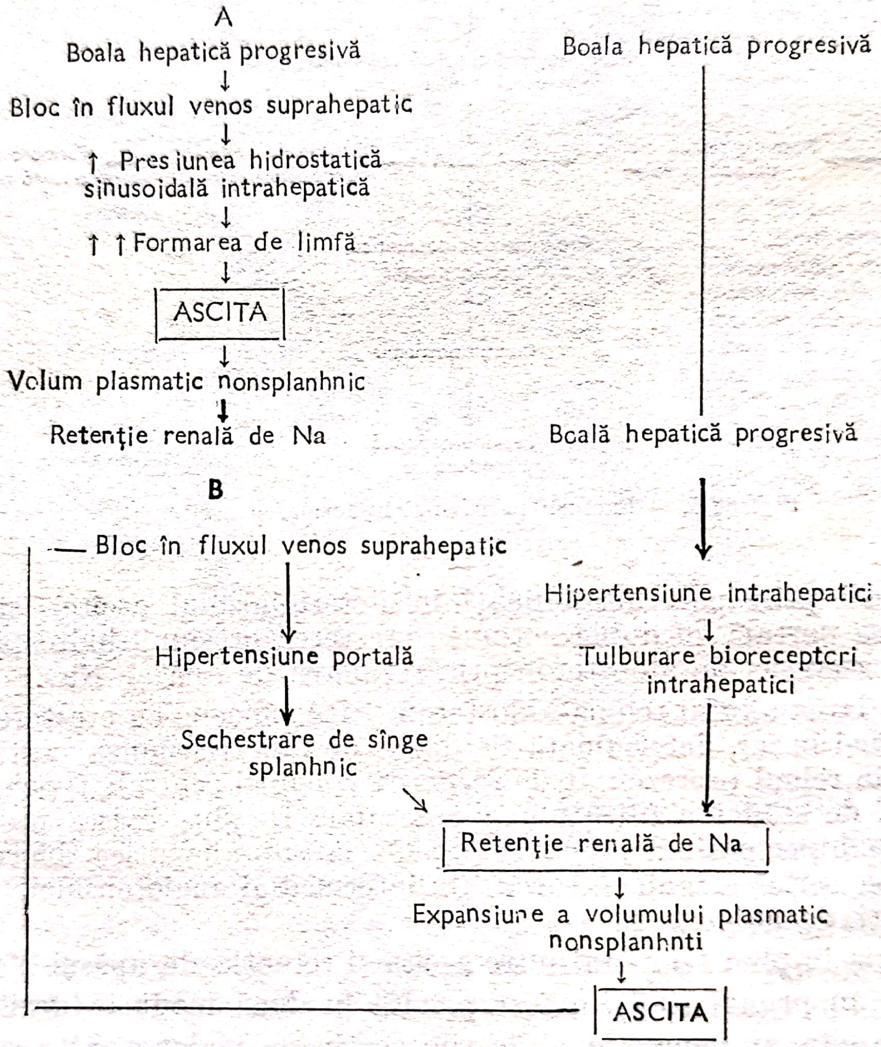

A
Boala hepatică progresivă
Bloc în fluxul venos suprahepatic
↑ Presiunea hidrostatică sinusoidală intrahepatică
↑ ↑ Formarea de limfă
ASCITA
Volum plasmatic nonsplanhnic
Retenție renală de Na
Boala hepatică progresivă
Boală hepatică progresivă
B
Bloc în fluxul venos suprahepatic
Hipertensiune portală
Sechestrare de sînge splanhnic
Hipertensiune intrahepatici
Tulburare bioreceptori intrahepatici
Retenție renală de Na
Expansiune a volumului plasmatic nonsplanhnti
ASCITA

Fig. 38.6. — Noi concepte în patogenia ascitei. A. Concepte tradiționale, B. Ipoteza suprafluxului (*overflow*).

Hemoragiile prin deficite vasculare

Acestea sînt consecința ruperii varicelor esofagiene pe fondul unui sindrom de stază și hipertensiune portală frecvent periesogastrică. Pe fondul hipertensiunii portale creșterea bruscă de presiune și/sau alterarea trofică locală (uneori cu eroziuni ale mucoasei), creează condiții de rupere a varicelor esofagiene și instalare a unor hemoragii digestive superioare. De cele mai multe ori accidentul survine după eforturi fizice, excese alimentare etc. El mai poate surveni spontan, de exemplu în timpul somnului. Este vorba de un accident dramatic (apare de obicei în ciroze) care poate include coma hepatică şi exitus sau tromboze splenoportale.

În afara acestor accidente dramatice, se întîlnesc situaţii cînd, în condiţiile stazei venoase din submucoasa esofagiană, eroziunile şi traumatismele repetate prin trecerea bolului alimentar favorizează producerea de hemoragii mici, generatoare de anemii microcitare cronice.

Hemoragiile prin efracţie vasculară din sindromul de hipertensiune portală pot fi unice, masive şi dramatice, sau mici şi repetate. Pentru primele tabloul este dominat de hematemeză şi melenă cu şoc hemoragic; celelalte de sindrom anemic cu hemoragii oculte în materiile fecale. Situaţii de acest fel (adesea întîlnite în ciroză) contribuie la întreţinerea şi agravarea hemoragiilor caracteristice insuficienţei hepatice.

Compensarea stazei şi hipertensiunii portale se realizează treptat prin devierea fluxului sanguin portal spre cel sistemic; devierea devine posibilă datorită dezvoltării unor anastomoze preexistente (care devin varicoase). Pe aceste căi ajunge să fie drenat 20–60% din sîngele portal în circulaţia sistemică. Cea mai importantă circulaţie colaterală derivativă este cea esofagiană atît prin frecvenţa ei mare, cît şi prin riscul crescut de rupere a venelor periesofagiene dilatate varicos.

La ciroticii cu circulaţie colaterală portocavă (şunt portocav) volumul sanguin este crescut faţă de normal în medie cu 130%, factor secundar important în producerea de hemoragii prin ruperea varicelor esofagiene.

În sindromul hemoragic, faza vascular-trombotică a hemostazei poate fi alterată prin splenomegalie însoţită de hipersplenism; odată cu distrugerea eritrocitelor şi leucocitelor are loc şi distrugerea trombocitelor.

Encefalopatia hepatoportală (EHP)

EHP este un sindrom neuropsihic secundar hepatitelor acute (virale sau toxice) şi hepatopatiilor cronice (hepatite cronice active, ciroze hepatice etc.) cu sau fără şunt porto-sistemic spontan sau chirurgical. Sindromul include nu numai tulburările neuropsihice caracteristice comei hepatice (entitatea clinică majoră a EHP) ci şi sindromul astenic din hepatitele acute şi subacute cronice.

Coma hepatică poate fi diferenţiată în comă hepatică propriu-zisă şi coma hepatică portală, ca forme finale de evoluţie a EHP. Coma nu reprezintă decît o parte a encefalopatiei, care poate fi hepatică sau portală.

Encefalopatia hepatică (EH) apare în hepatitele acute (vitale sau toxice) şi cronice active şi se caracterizează prin reducerea bruscă şi masivă a suprafeţei funcţionale a ficatului datorită necrozei şi distrofiei parenchimului hepatic.

Encefalopatia portală (EP) apare în cirozele caracterizate prin necroză şi distrofie masivă a ficatului, complexate cu sau substituite de devierea „spontană" sau chirurgicală a sîngelui portal în circulaţia sistemică.

Patogenia EHP

În producerea EHP concură cu pondere variabilă, de la caz la caz atît derivaţii direcţi din suferinţa hepatocitului (sindromul dismetabolic, hemoragic, toxic etc.) cît şi cei secundari şunturilor porto-sistemice (modificări chimice şi hemodinamice ale circulaţiei sistemice produse de devierea sîngelui portal încărcat cu substanţe toxice rezultate din digestia enzimatică microbiană intestinală care ocolesc ficatul, respectiv „eludează" funcţia antitoxică a ficatului) (tabelul 38.VIII).

Tabelul 38.VIII

Factori patogenici în coma hepatică (encefalopatia hepato-portală)

Amoniac
Acizi graşi cu lanţ scurt
Amine
Hipoxie
Tulburare electrolitică
Tulburare acidobazică
Infecţii
Droguri depresive

Alterarea funcţiilor hepatocitelor şi creşterea nivelelor substanţelor toxice rezultate din digestia enzimatică şi microbiană intestinală are consecinţe neuropsihice importante (tabelul 38.X; p. 459).

Hiperamoniemia. Amoniacul produs al catabolismului proteinelor în ficat, muşchi, SN şi rinichi precum şi al digestiei bacteriene în lumenul intestinal, este transformat în uree la nivelul hepatocitului şi eliminat prin rinichi şi intestin. Concentraţia lui în sînge în unele hepatopatii şi a scurtcircuitării amoniacului din circulaţia portă în circulaţia sistemică, pare a fi cauza majoră a patogeniei EHP (fig. 38.7). În patogenia hiperamoniogenezei intervine şi producţia de amoniac din glutamină *.

În plus în condiţii anormale (inaniţie, efort fizic) se creează tendinţe pe de o parte spre hipoglicemie prin hiperconsum şi, pe de altă parte, hiperaminoacidemie prin acţiunea mobilizatoare a cortizonului. La rîndul ei, hiperaminoacidemia stimulează secreţia de glucagon şi hiperglicemia; amplificînd secreţia acestui hormon hiperglicemiant de urgenţă, creează în hepatocit condiţiile optime pentru gluconeogeneza din aminoacizi.

Prima etapă în direcţia catabolismului AA constă din desprinderea grupării -NH_2; nivelul sanguin al acestuia este rezultatul raportului dintre producerea şi metabolizarea lui în ficat, creier, muşchi şi rinichi.

În ficat, NH_3 este rezultatul dezaminării AA; în intestin este rezultatul acţiunii ureazei bacteriene asupra ureei şi proteinelor ajunse în intestin. Din intestin amoniacul ajunge la ficat pe calea venei porte şi, împreună cu cel provenit din dezaminarea acizilor aminaţi, intră în calea ciclului ureogenetic Krebs-Henseleit, sintetizînd ureea care ajunge în circulaţia generală, în concentraţie de 3,5–6,5 mmol/l=20–40 mg/dl sînge.

Amoniacul, care în condiţii normale ajunge odată cu sîngele la nivelul SNC, este cuplat aici cu acidul glutamic formînd glutamină cu consum de energie, furnizată de degradarea glucozei pînă la CO_2 şi H_2O. Cu cît este mai mare cantitatea de NH_3 ajunsă pe calea sanguină la creier, cu atît energia eliberată din glucoză şi consumată în reacţia de detoxifiere a moleculei de amoniac este mai mare, în dauna altor procese chimice indispensabile activităţii celulei nervoase.

În acelaşi timp, cantitatea de glucoză începe să scadă; scăderea se datorește blocării ciclului Krebs la nivelul reacţiei în care alfacetoglutaratul trece în succinat pe calea succinil CoA. Explicaţia: în prezenţa unei cantităţi crescute de NH_3 sosită la creier, cea mai mare parte din alfacetoglutarat trece în glutamat, apoi în glutamină şi numai o cantitate redusă rămîne disponibilă ca substrat pentru funcţionarea ciclului Krebs.

---

* Producţia de amoniac din glutamină are loc în cursul proceselor metabolice intestinale parietale. Această producţie este chiar mai mare decît sursa luminală prin activitatea bacteriană asupra proteinelor şi ureei.

Degradarea glucozei pe cale anaerobă furnizează 2 mol de ATP, iar degradarea aerobă furnizează 38 mol ATP. Degradarea aerobă însă nu se poate desfășura din cauza blocării ciclului Krebs. În aceste condiții celula nervoasă este privată de sursa energetică necesară funcționării ei, ceea ce clinic se traduce prin instalarea encefalopatiei.

Pe lîngă cantitatea crescută de NH_3 care sosește la ficat pe calea venei porte și a celui provenit din dezaminarea acizilor aminați, în insuficiența hepatică acută ficatul trebuie să metabolizeze o cantitate de amoniac care provine atît din proteinele eliberate prin necroza hepatocitelor, cît și din proteinele sanguine prezente în lumenul intestinal ca urmare a sîngerărilor difuze care însoțesc procesele de necroză masivă a ficatului. În aceste condiții, ficatul insuficient, carențat de ATP, este incapabil să transforme amoniacul în uree.

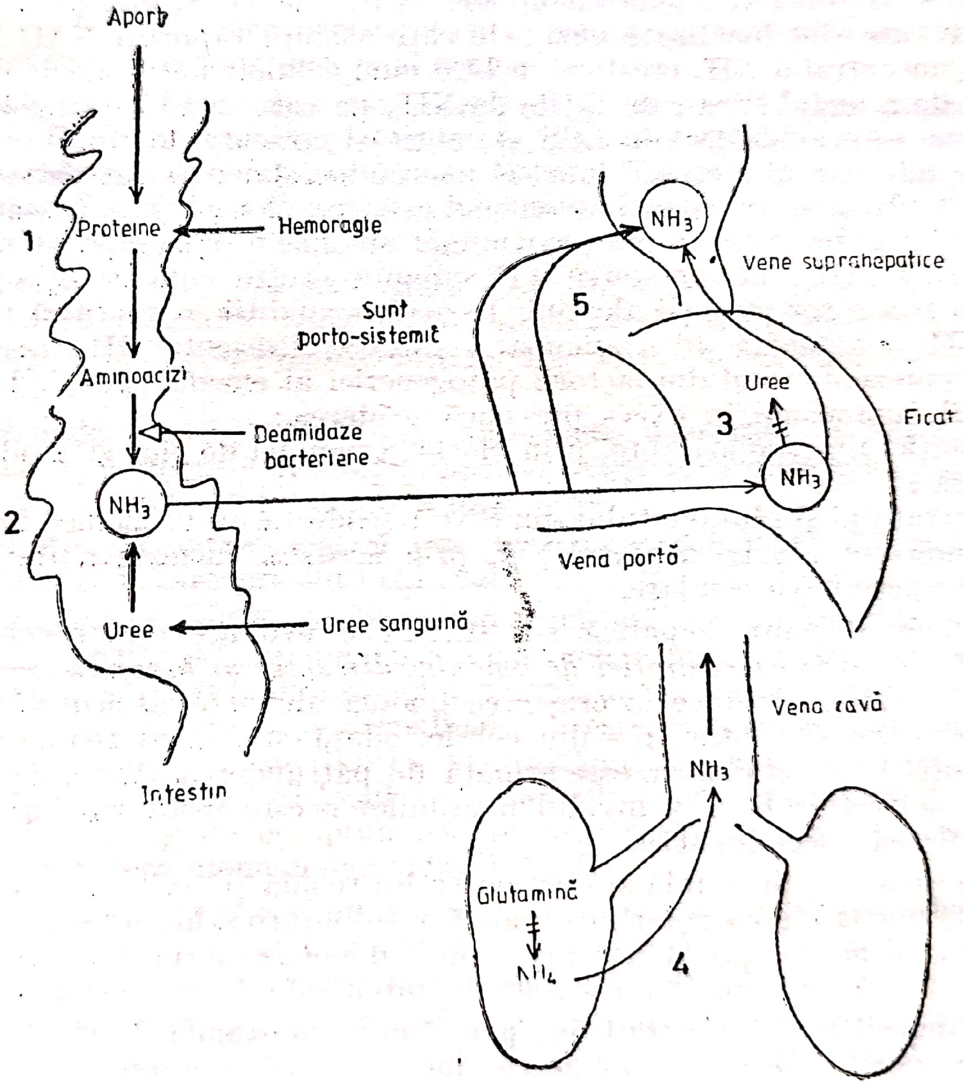

Aport
1
Proteine
Hemoragie
Aminoacizi
Deamidaze bacteriene
2
NH3
Uree
Uree sanguină
Intestin
Sunt porto-sistemic
5
NH3
Vene suprahepatice
Uree
3
NH3
Ficat
Vena portă
Vena cavă
NH3
Glutamină
NH4
4

Fig. 38.7. — Factori patogenici ce determină hiperamoniemie.

1. Deamidare bacteriană intestinală din aport sau sîngerare; 2. Prin creșterea ureei (sindrom hepato-renal), crește procesul de ureogeneză intestinală. Ureazele bacteriene cresc nivelul NH_3; 3. Scade ureogeneza hepatică din amoniac; 4. În alcaloză, apărută prin hiperventilație centrală, asociată cu hipokaliemie, scade disponibilitatea de H^+ renal, astfel că NH_3 renal, produs din glutamină, nu mai este eliminat urinar ca NH_4^+, reintrînd în circulație; 5. Hipertensiunea portală determină apariția de șunturi porto-sistemice ce permit trecerea în circulația sistemică a unor cantități crescute de NH_3.

Incapacitatea hepatocitelor de a metaboliza întreaga cantitate de amoniac permite trecerea acestuia direct în venele suprahepatice și de aici în circulația sistemică prin șunturile intrahepatice. De precizat că în circulația intrahepatică obstacolul îl realizează necroza hepatocitelor, edemul celulelor restante, infiltrarea parenchimului cu celule ale sistemului limforeticular și trombi biliari. El se manifestă prin creșterea presiunii sinusoidale, dar și postsinusoidale, explicînd șunturile potcoave, cu creșterea concentrației sanguine a substanțelor rezultate din activitatea digestivă de la nivelul intestinului.

În acest cadru creșterea concentrației sanguine a NH_3 este indicatorul leziunilor metabolice ale zonei trei acinare (Rapaport), zonă în care are loc stocarea glicogenului, sinteza de grăsimi și pigmenți biliari, metabolizarea steroizilor, medicamentelor, toxinelor și substanțelor toxice, zonă în care sînt localizate enzimele care asigură raportul NAD/NADH.

Concentrația NH_3 crește și în LCS cînd celulele nervoase devin incapabile de a metaboliza cantitățile de NH_3 pe care le aduce sîngele. Concomitent s-au evidențiat în LCS și cantități crescute de glutamină socotite ca indicator al afectării funcției neuronilor, dar mai ales nevrogliei *.

La pH sanguin normal amoniacul este complet ionizat. Înseamnă că amoniacul gazos este absent; ori numai amoniacul gazos poate traversa membrana HE. La creșterea pH sanguin crește concentrația ionului amoniu și a altor produși alcalini. În aceste condiții se modifică raportul NH_3/NH_4^+ (amoniac liber/amoniac ionizat). Prezența NH_4^+ în LCS ar putea reprezenta unul din factorii patogenetici ai encefalopatiei. La nivel cerebral, amoniacul în exces provoacă scăderea:

— inhibiției hiperpolarizante, prin blocarea pompei de clor și a bilanțului energetic;

— aspartatului și glutamatului din SNC; scăderea lui împiedică formarea așa numitului „malat-aspartat" și, prin aceasta, furnizarea de energie necesară activității celulare.

În insuficiența hepatică s-a stabilit o evoluție *concordantă între alcaloză, creșterea concentrației de amoniac din sînge și hipopotasemie*. Scăderea K^+ seric poate duce la creșterea amoniacului arterial prin stimularea amoniogenezei. Pierderea K^+ din celule, odată cu acumularea de produși intermediari de metabolism este urmată de pătrunderea ionilor de amoniu care se substituie K^+; la nivelul neuronilor aceste modificări ionice duc la instalarea encefalopatiei.

Ieșirea K^+ din celulă și eliminarea lui renală și sechestrarea de Na^+ în celulă duc la hipoosmolaritate, cauză a tulburării schimburilor transmembranare, prin modificarea raportului depolaizare/repolarizare, care explică astenia, crampele musculare și tulburările de glicoreglare.

Produșii toxici rezultați din putrefacția intestinală de tipul corpilor fenolici (acizii -hidroxibutiric, acetic, lactic), indolici, aminici, produși de degradarea metabolismului hidrocarbonatelor și lipidic de tipul acetonei și unii acizi grași cu lanțuri scurte pot interveni în patologia EHP.

Dezvoltarea colateralelor portosistemice permit șuntarea de către numeroase substanțe din intestin (produse metabolice, toxine, bacteriene, substanțe vasoactive de tip histamină, serotonină, kinine, VIP etc.) a ficatului unde ar trebui inactivate. Astfel intră în circulația sistemică (fenomen *spill-over*).

---

* Creșterea concentrației de glutamină în LCS este prezentă în toate encefalopatiile cronice în care s-au descoperit proliferări astrocitare Altzheimer de tip III.

Acest fenomen permite creșterea în circulația sistemică a amoniacului, a unor aminoacizi și acizi grași cu lanțuri scurte, a unor activatori ai coagulării, apariție favorizată de staza splenică și de tulburarea microcirculației sinusoidale hepatice.

În plus, în perioada de necroză celulară a ficatului crește concentrația de factori (de exemplu trombochinază tisulară) care activează coagularea.

O serie de alți factori activi ai coagulării, șuntînd ficatul, nu mai ajung la nivelul sistemului monocelular macrofagic, unde ar fi urmat să fie epurate. Aceștia trec prin șunturi în circulația sistemică în care are loc un consum cronic de factori ai coagulării.

Tulburări de hemodinamică cerebrală și sistemică care constau în reducerea fluxului sanguin cerebral, creșterea rezistenței vasculare cerebrale și scăderea rezistenței periferice. Este vorba de modificări în relația directă cu tulburările neuropsihice. Aceste modificări nu au putut fi corelate cu nivelul amoniacului din sînge și LCS.

Constatări experimentale arată că tulburarea SNC apare ca urmare a creșterii concentrației sanguine de aminoacizi care-și exercită efectul nociv asupra SNC și în cazul în care nu are loc creșterea concentrației de amoniac în sînge.

Pătrunderea crescîndă a unor aminoacizi necatabolizați hepatic prin membrana hematoencefalică epuizează anumiți neurotransmițători fiziologici și facilitează pătrunderea altora falși.

Barierea hematoencefalică este mai ușor traversată de unii acizi aminați esențiali care prezintă căi „false".

Fenilalanina și tirozina, precursorii normali ai noradrenalinei (prin intermediul DOPA și dopaminei) cresc în unele hepatopatii. Excesul lor permite sinteza de tiramină și octopramină, neurotransmițător slab. În aceste condiții, scăderea noradrenalinei și creșterea octopraminei în sînge și creier tulbură funcționalitatea neurofiziologică, fenomen care poate conduce la comă. Astfel că locul mediației adrenergice este luat de betafeniletanolamină și de octopramină, compuși rezultați din betafeniletilamină sub acțiunea monoaminooxidazei (MAO).

Cînd metilmercaptanul derivat al metioninei nu poate fi degradat în cazul insuficienței hepatice acute, se acumulează și se elimină pe cale renală și respiratorie, conferind aerului expirat mirosul caracteristic.

Urmarea acumulării unor astfel de compuși este că impulsul presinaptic nu eliberează un transmițător adevărat. În aceste condiții efectul postsinaptic este absent.

Terminațiile nervoase captează, stochează și eliberează neurotransmițători; betahidroxifeniletilamina poate înlocui norepinefrina, funcționînd ca un pseudoneurotransmițător parțial activ. În mod normal, un impuls care ajunge la fanta presinaptică reproduce un efect postsinaptic prin eliberarea unui anumit număr de cuante sinaptice, fiecare conținînd un anumit număr definit de substanțe pseudotransmițătoare. Cînd se acumulează pseudoneutransmițători, fiecare cuantă va conține o cantitate mai mică de neurotransmițător adevărat și o cantitate mai mare de pseudotransmițător, care, fiind mai puțin activ decît cel adevărat, determină o acțiune postsinaptică mult mai redusă.

Prostaglandinele E_1, E_2, F_1, F_2 sintetizate de patru tipuri de neuroni, funcționează ca modulatori ai terminației nervoase și ca factori de reglare a eliminării mediatorilor chimici. În condițiile sintetizării unor pseudoneurotransmițători, prostaglandinele nu-și mai exercită efectul de modulare a transmiterii nervoase și nici cel de antagonizare a efectului norepinefrinei asupra celulelor Purkinje.

În insuficiența hepatică precum și în caz de șunt portocav aminele nedegradate de către ficat, invadînd SNC și periferia, interferează captarea și stocarea transmițătorilor fiziologici, pseudotransmițătorii fiind responsabili de instalarea tulburărilor nervoase ce caracterizează insuficiența hepatică.

Acești pseudotransmițători au și acțiune sistemică de creștere a debitului cardiac, de scădere a rezistenței vasculare periferice și de modificare a repartiției sîngelui în anumite teritorii vasculare. Se realizează astfel șuntarea unor teritorii vasculare, cum este cel al zonei corticale renale. Se explică astfel instalarea sindromului hepato-renal.

★

Interpretarea celor de mai sus a permis formularea a două teorii ale mecanismului patogenetic al tulburărilor neuropsihice ce însoțesc sindromul insuficienței hepatocelulare, teorii care subliniază importanța tulburărilor metabolismul protidic:

Teoria amoniacală fundamentată pe cîteva constatări făcute la bolnavii cu encefalopatie:

— relația strînsă dintre concentrația urinară crescută de glutamină și acid glutamic și concentrația sanguină crescută de amoniac (NH_3);

— o strînsă corelație între instalarea și agravarea simptomatologiei nervoase caracteristice encefalopatiei și nivelul eliminărilor urinare de NH_3;

— creșterea concentrației sanguine a NH_3 și a eliminărilor sale urinare ca urmare a necrozei parenchimului hepatic;

— efecte benefice ale terapiei antiamoniacale (tabelul 38.IX).

Tabelul 38.IX

Tratament fiziopatologic al hiperamoniemiei

- Scăderea aportului alimentar de proteine
- Oprirea și prevenirea reapariției hemoragiilor gastrointestinale
    - trombina, per orem, pe sondă gastrică
    - vitamina C, i.m., p.o.
    - vitamina P
    - vitamina K
- Evacuarea sîngelui din intestin
    - sondă gastrointestinală
    - purgative
- Reducerea amoniogenezei florei intestinale
    - antibioterapie
    - însămînțări intestinale cu Lactobacilus acidophilus
    - determinarea formării de anticorpi antiurează
- Scăderea absorbției intestinale a amoniacului
    - lactuloza (are și efect purgativ)
- Reducerea amoniemiei
    - glutamat, aspartat, arginina, ornitina, lizina
    - biotina
    - rășini sulfonice
    - inhibitori MAO

Teoria pseudotransmiţătorilor o completează pe cea amoniacală; ultima încearcă să explice consecinţele clinice ale afectării diverselor etape metabolice care constituie substratul activităţii SNC. Ea este susţinută de trei caractere importante ale comei hepatice:

— scăderea utilizării aminoacizilor şi a catabolizării aminelor respective, explicînd creşterea concentraţiei lor sanguine;

— creşterea concentraţiei sanguine a NH_3, care reflectă însă şi gradul acumulării tisulare de amine, necunoscînd gradul afectării barierei HE;

— intensificarea activităţii decarboxilazelor bacteriene intestinale care explică producerea crescută de amine pseudoneurotransmiţătoare; acumularea acestora perturbă funcţia neuronilor în moduri diferite şi la diverse nivele — de aici şi polimorfismul tulburărilor nervoase.

Recent s-a arătat că factorul esenţial în patogenia tulburărilor encefalice din encefalopatia hepatoportală este acumularea în creier de substanţe care blochează receptorii benzodiazepinici ai complexului receptor benzodiazepino—GABA (Butterworth, 1990). S-a arătat că receptorii benzodiazepinici au ca ligand endogen porfirinele (vezi cap. 32, pag. 182).

Coma hepatică

Coma hepatică este o entitate clinică majoră care se instalează ca urmare a evoluţiei encefalopatiei hepato-portale şi se caracterizează prin alterarea profundă a funcţiilor metabolice hepatocitare. Consecinţe (tabelul 38.X): metabolismul intermediar alterat complet permite pătrunderea în circulaţie a unor produşi neurotoxici: amoniac, acizi aminaţi aromatici, mercaptan ş.a. Procesul este multifactorial, iar degradarea neurofiziologică metabolică este uneori reversibilă.

Tabelul 38.X

Modificări metabolice cu importanţă în coma hepatică
(după Popper H., 1989).

1. Reducerea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen
2. Reducerea utilizării cerebrale de glucoză, echilibrul dintre producţia şi consumul de energie fiind la început păstrat
3. Creşterea amoniacului în sînge, muşchi, creier şi lichid cefalorahidian
4. Creşterea glutaminei şi alfa-cetoglutaratului în muşchi, creier şi lichid cefalorahidian
5. Creşterea de piruvat, lactat, citrat şi alfa-cetoglutarat în sînge şi muşchi; scăderea de alfa-cetoglutarat, fumarat, malat şi oxalacetat în creier
6. Scăderea producţiei de corpi cetonici
7. Creşterea acizilor graşi în sînge
8. Modificarea modulului amonioacidic în sînge, creier, lichid cefalorahidian şi urină
9. Reducerea conţinutului de neurotransmiţători în creier şi muşchi
10. Creşterea de metaboliţi ai neurotransmiţătorilor în creier şi lichid cefalorahidian
11. Creşterea de neurotransmiţători falşi în sînge, creier, muşchi şi urină
12. Creşterea de mercaptani în sînge, creier, aerul expirat şi urină

Patogenie. Mecanismele inductoare ale comei cuprind: alterarea transmisiei neurosinaptice, modificarea funcţiilor membranei neuronale şi dereglarea parţială sau totală a metabolismului energetic cerebral.

În encefalopatia portală factorul patogenic de bază în determinismul neurotoxic este derivarea sistemică a sîngelui portal în condiţiile creşterii concepţiei produşilor toxici enterogeni şi reducerii capacităţii antitoxice a ficatului; forma clinică cea mai expresivă este encefalopatia portală după anastomoză port—sistemică chirurgicală efectuată la cirotici.

La reducerea comei hepatice concură, în măsură variată, atît factorii patogenetici derivaţi direct din suferinţa hepatocitului (insuficienţa sintezelor şi a prelucrărilor metabolice), cît şi factorii secundari modificărilor mezenchimale hepatice (şunturile portosistemice facilitatoare ale autointoxicaţiei intestinale).

Cauzele precipitante ale comei survenite în evoluţia cirozelor hepatice sînt: hemoragiile gastrointestinale, azotemia (amoniogeneza renală şi intestinală), paracentezele evacuatorii intempestive, excesul de proteine alimentare, constipaţia, infecţiile (catabolism tisular, deshidratarea), diureticele, alcoolul, intervenţii chirurgicale.

Cauzele comei din insuficienţa hepatică acută sînt reprezentate de: hepatite virale fulminante, hepatita produsă de halotan şi alte medicamente, steatoza hepatică acută (graviditate, tetraciclıne, sindrom Rye), hepatotoxine directe, insolaţie.

În hepatitele virale, necrozele hepatocitare nu se datoresc atît virusului care nu este citotoxic, ci unui răspuns imun modificat.

Substratul morfologic al comelor din hepatopatii acute cu leziuni parenchimatoase este reprezentat de necroze confluente extinse şi de leziuni difuze ale organitelor celulare în special ale mitocondriilor, cu infiltrarea grasă fin vacuolară.

În comele din boli hepatice cronice cu şunt portocav substratul morfologic este reprezentat de leziuni ale bolii de bază (ciroza). La nivelul creierului poate să apară: edem, hiperplazia astrocitelor protoplasmatice, leziuni ale celulelor ganglionare, eventual status spongios, proliferări vasculare, însoţite de dispariţia mielinei. Volumul de parenchim hepatic funcţional, neafectat de necroză, oferă informaţii utile pentru prognosticul bolnavului (şansa de supravieţuire).

Stadializare. În mod curent noţiunile de encefalopatie şi comă hepatică se substituie între ele, deşi noţiunile nu sînt identice: prima este mult mai frecventă decît ultima. Problema este importantă: semnele precoce ale encefalopatiei hepatoportale apar înaintea formei sale majore, coma.

Folosindu-se drept criteriu în principal tulburările neuropsihice se pot distinge şase stadii ale comei hepatice (tabelul 38.XI).

Tabelul 38.XI

Stadiile comei hepatice

- stadiul 0: tabloul neuropsihice normal;
- stadiul I: (prodromal) astenie cu apatie, sau euforie (ca şi alternanţa lor), cu sau fără modificări neurologice (disartrie, hiperreflexie, tulburări ale ritmului somnului). Adesea tendinţe paranoide sau megalomaniace;
- stadiul II: modificări ale personalităţii şi alterări neurologice (hipertonie, hiperreflexie, disartrie, flapping tremor, tulburări psihomotorii (excitaţie sau apatie). Asterixisul este prezent; somnolenţă crescîndă, semnul deget-nas modificat, tulburări EEG;
- stadiul III: confuzie avansată şi dezorientare, ataxie, rigiditate spastică, reflexe tendinoase crescute, foetor hepatic discret;
- stadiul IV: stuporul cu răspuns însă la stimuli; hipotonie musculară şi hipertrofluxie;
- stadiul V: comă profundă cu hipotermie, uneori convulsii, pierderea tonusului, areflexie, lipsă de reacţie la excitanţi dureroşi, reflexul cornean abolit, respiraţie profundă, foetor hepatic.

Sindromul icteric

Alterările metabolismului pigmenţilor se repercută asupra bilirubinemiei, şi raportului dintre bilirubina neconjugată şi cea conjugată.

Ele se manifestă prin scăderea sau creşterea bilirubinemiei. Scăderea fără importanţă, patologică, se întîlneşte în anemii aplastice (prin scăderea catabolismului hemului eritrocitar) şi feriprive şi în general în orice anemie secundară (neoplazii, nefrite cronice).

Creşterea bilirubinemiei (sindromul icteric) este urmată de depunerea pigmentului în piele, diverse organe şi în special în ţesutul elastic, pentru care are o afinitate specială. După sediul la nivelul căruia este perturbat metabolismul bilirubinei, icterele se împart în: prehepatic*, hepatic şi posthepatic *.

Icterele prehepatice

Acestea sînt consecinţa aportului, la nivelul polului sanguin al hepatocitului, a unor cantităţi crescute de bilirubină neconjugată, care depăşesc capacitatea de conjugare a hepatocitelor.

Aportul crescut este urmarea catabolizării unor cantităţi excesive de hem preeritocitar, dar eritropoetic, eritrocitar sau noneritrocitar şi noneritropoetic (în mod normal raportul este 10—15%; 80%; 10—15%).

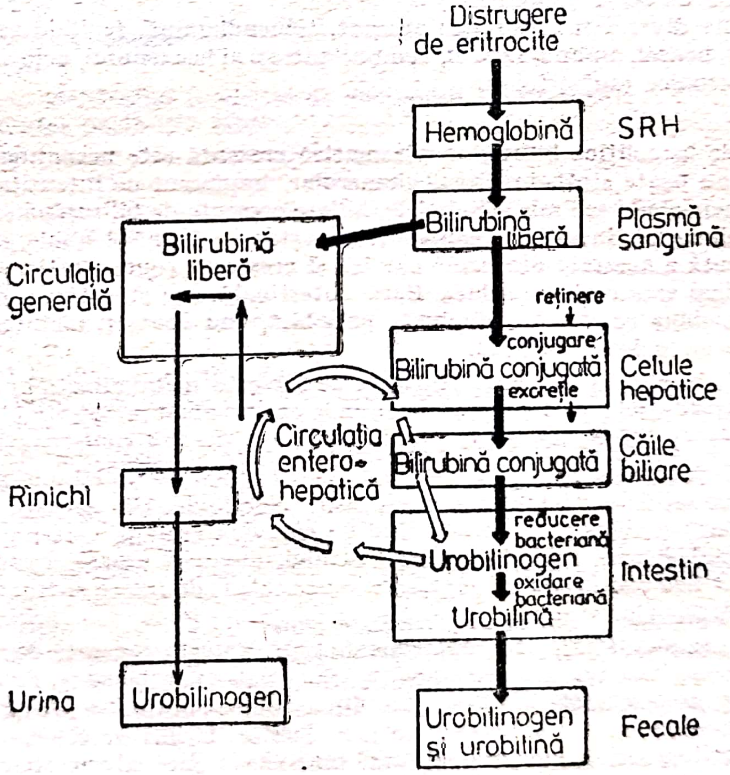

Distrugere de eritrocite
Hemoglobină
SRH
Bilirubină liberă
Plasmă sanguină
Bilirubină liberă
Circulaţia generală
reţinere
conjugare
Bilirubină conjugată
excreţie
Celule hepatice
Circulaţia entero-hepatică
Bilirubină conjugată
Căile biliare
Rinichi
reducere bacteriană
Urobilinogen
oxidare bacteriană
Urobilină
Intestin
Urina
Urobilinogen
Urobilinogen şi urobilină
Fecale

Fig. 38.8. — Metabolismul biliribinei în hiperhemoliză.

Ficatul adultului poate capta, conjuga şi excreta zilnic 770 μmol = 450 mg bilirubină, care rezultă din catabolismul a aproximativ 08,05 mmol/l (= 13 g) hemoglobină. Această cantitate reprezintă aproximativ dublu cantităţii care se formează în urma distrugerii fiziologice a hematiilor îmbătrînite.

Înseamnă că hiperhemoliza nu se însoţeşte de icter decît după ce producţia de bilirubină neconjugată depăşeşte capacitatea de conjugare a bilirubinei 770 μmol (= 450 mg/zi.) de către hepatocit (fig. 38.8).

---

* Fiziopatologia acestora nu aparţine fiziopatologiei ficatului, ele vor fi tratate în petit.

Există împrejurări fiziologice (la noul născut) în care această capacitate de conjugare este depășită ca urmare a distrugerii masive de eritrocitate: *icterul fiziologic al noului născut.*

Există, de asemeni, condiții patologice, ca de exemplu în anemiile hemolitice, caracterizate prin distrugeri de eritrocite care, depășind capacitatea de conjugare a ficatului, generează ictere hemolitice (tabelul 38.XII).

Tabelul 38.XII

Condiții patologice însoțite de ictere hemolitice

Sferocitoza congenitală
Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
Hemoglobinurie paroxistică
Anemia Cooley (Talasemia major)
Sindromul Marchiafava-Micheli
Siclemia
Eritroblastoza fetală
Anemiile hemolitice dobîndite
Policitemia vera
Transfuziile cu sînge incompatibil
Arsurile întinse
Sarcină ectopică ruptă și alte hemoragii interaperitoneale
Infecții cu microbi hemolitici (stafilococi, streptococi, pneumococi, clostridium Perfringens, bartonella, bacilliformis)
Mușcăturile de șerpi veninoși
Intoxicațiile diverse (cu hidrogen arsenat, toluendiamină, fenilhidrazină, acetonilină, dinitrobenzol, anilină, benzol, compuși nitroși ai benzenului, acid nicotinic, sulfamide)
Hepatite cronice (auto) imune

În icterele hemolitice bilirubina plasmatică crescută este neconjugată. Ea fiind legată de o albumină nu poate străbate filtrul glomerular, indiferent de intensitatea icterului și de nivelul bilirubinemiei. În schimb, eliminările biliare crescute de bilirubină explică creșterea formării de bilirubinogen în intestin și, consecutiv, creșterea eliminărilor sale prin materiile fecale. Rezorbția crescută a acestuia din urmă explică și creșterea concentrației sale sanguine. Dacă tranzitul intestinal este rapid sau dacă flora intestinală este sterilizată prin administrare de antibiotice, bilirubina conjugată, eliminată prin bilă, nu poate fi metabolizată. Consecința: materiile fecale au culoare galbenă.

În icterele hemolitice întreaga cantitate de Hb este metabolizată în bilirubină. În ciuda acestui fapt, bilirubinemia nu depășește un anumit prag evaluat la 85 μmol/l (= 5 mg/dl). Explicația: excreția de bilirubină crește proporțional cu pătratul concentrației sale plasmatice.

În *hemolizele intravasculare masive*, o anumită cantitate de Hb nu mai poate fi captată și metabolizată de celulele sistemului mononuclear-macrofagic. Din această cauză, parte din ea se combină cu haptoglobina (Hp) constituind un complex Hb-Hp, care nu se filtrează glomerular, dar se metabolizează rapid la nivelul ficatului, măduvei osoase și rinichiului. Restul de Hb plasmatică, adică cantitatea ce depășește capacitatea de fixare și transport a Hp este eliminată prin filtrul glomerular.

Există o așa numită *hiperbilirubinemie de șunt*. Ea este generată de catabolizarea excesivă a hemului noneritrocitar, dar eritropoetic, sau a Hb eritroblastice. Este vorba de o componentă precoce, evidențiabilă la cîteva zile după administrarea de precursori ai Hb (glicină marcată), prezentă în talasemie, anemii megaloblastice, feriprive, sideroacrestice, intoxicații cu Pb, porfiria eritropoetică, porfiria cutanată tardivă etc. În toate aceste circumstanțe hiperbilirubinemia de șunt rezultă în special din distrugerea în măduva osoasă sau ficat a eritroblaștilor cu anumite defecte congenitale sau dobîndite.

Hiperbilirubinemii pot rezulta și din *catabolismul hemului provenit din citocromi, catalaze, peroxidaze* etc, din ficat și din alte țesuturi (în special din mușchi).

Acest hem noneritropoetic și noneritrocitar poate furniza două componente:
— una rapidă care se elimină prin bilă și derivă din hemul liber tisular, sau din precursorii lui sintetizați în exces;
— a doua, mai tardivă, care se elimină prin bilă și provine din catabolismul hemproteinelor hepatice.

Proporția bilirubinei provenită din catabolismul hemului noneritrocitar și noneritroblastic crește în leziunile hepatice, narcoză, intervenții chirurgicale etc.

Icterele hepatocelulare

Acestea sînt consecința alterării etapelor de captare, conjugare și excreție a bilirubinei, adică a etapelor premicrosomale, microsomale și postmicrosomale de la nivelul hepatocitelor.

Această formă de ictere, prin leziuni hepatocelulare au o patogenie complexă. Ele sînt atît consecința tulburării de metabolizare hepatocitară a bilirubinei, cît și consecința unor colestaze intrahepatice (frecvent și extrahepatice) (tabelul 38.XIII).

Tabelul 38.XIII

Forme fiziopatologice de sindrom icteric hepatocelular

I. Alterare premicrosomală
1. Boli hepatocitare : ciroză, șunt porto-cav, insuficiență cardiacă congestivă, hepatite
2. Post medicamentos ; post droguri : inhibă competițional proteinele Y și Z
3. Colemia familială nehemolitică Gilbert-Lereboullet, forma intermitentă Meulengracht (major și minor)
4. Hiperbilirubinemia posthepatitică Kalk

II. Alterare microsomală
1. Hepatite acute și cronice
2. Ciroza hepatică
3. Sindromul Crigler-Najjar (deficitul de glucuronil transferază)
4. Șuntul operator porto-cav Silva
5. Sindromul Arias-Gartner, post steroizi din lapte matern
6. Sindromul Lucey-Driscoll, hipervitaminoza K exogenă
7. Boli hepatice metabolice : hemocromatoză, boala Wilson, boli prin stocaj de glicogen, dislipidoze, amiloidoză

III. Alterare postmicrosomală
1. Sindrom Dubin-Johnson-Sprinz-Nelson
2. Sindrom Rotor
3. Sindromul Burkas, hepatita lipocromă
4. Colestaze intrahepatice în boli hepatice infecțioase : virale, bacteriene, parazitare (sindrom Pavel)
5. Colestaza intrahepatică recurențială benignă, sindromul Tygstrupp și sindromul Summerskill-Walshe
6. Postoperator : sindromul Caroli, disenzinemie pasageră
7. Sindromul Zieve, alcoolismul cronic
8. Colestaza intrahepatică recidivantă din sarcină, sindromul Eppinger-Gross
9. Steatoza acută din sarcină Sheehan
10. Cauze multiple în sarcină : toxemie, eclampsie, hepatite, tetraciclină
11. Sindrom icteric prin drog hepatocelulotrop : CCl_4, DDT, toxine de ciuperci (mecanism direct), metan, 6-mercaptopurine (mecanism indirect)
12. Sindrom icteric prin drog hepatocanalicular : PAS, fenilbutazon, clorpromazina, barbiturice, nitrofurantoin, sulfamide
13. Sindrom icteric prin drog canalicular pur : steroizi, alkilanți în G 17, metiltestosteron, inhibitori ai ovulației

În plasmă crește atît bilirubina neconjugată, cît și cea conjugată. Creșterea primei este datorită hiperhemolizei imunologice sau toxice directe, precum și datorită alterării proceselor de captare și conjugare intrahepatică, ca urmare a lezării hepatocitului. Creșterea bilirubinei conjugate este atribuită stabilirii unor comunicații directe între canaliculii biliari și capilarele sinusoidale.

Leziunile apar prin necroze ale traveelor hepatice, ocluzia canaliculilor biliari, din cauza intumescenței hepatocitelor, a infiltrării edematoase pericolangiolare, a celulelor descuamate şi dezintegrate, a trombilor biliari prezenţi în lumenul canaliculilor biliari şi, în sfîrşit, a inversării polarităţii funcţionale a hepatocitelor. Acestea aflate în imposibilitate de a excreta componenţii biliari în canaliculi, îi excretă în capilarele sinusoidale.

Intervenţia, în grade diferite, a acestor multiple mecanisme metabolice şi obstructive, imprimă anumite caracteristici clinice, umorale şi evolutive sindromului icteric. Ele explică lipsa de corelaţie între intensitatea leziunilor morfopatologice hepatice, apariţia, şi evoluţia icterului.

Icterele premicrosomale, prin deficit de captare hepatocitară a bilirubinei neconjugate, sînt produse de unele substanţe iodate de contrast, acidul flavodipic, novobiocină, rifampicină, cloramfenicol, vitamina K, alterări ale fluxului sanguin hepatic cu scăderea consecutivă a aportului, de bilirubină la ficat (insuficienţa cardiacă congestivă, ciroza hepatică, şunt chirurgical porto-cav).

În aceste circumstanţe este tulburat transportul intracelular al bilirubinei. Mai exact este inhibată trecerea bilirubinei neconjugate din sîngele capilarelor sinusoidale în hepatocite, prin perturbarea mecanismelor transportoare din structura microvililor caracteristici polului sanguin al hepatocitului. Se crează astfel condiţii care favorizează retrodifuziunea pigmentului în circulaţia sistemică.

Sindromul Gilbert (disfuncţia hepatică constituţională sau colemia familială nehemolitică) este o afecţiune genetică. Defectele sale majore constau, pe de o parte, din alterarea captării de către hepatocit a bilirubinei neconjugate din capilarul sinusoidal, şi, pe de altă parte, dacă a fost captată, din alterarea procesului de conjugare a pigmentului biliar (generată de *scăderea activităţii glucuroniltransferazei* la 20—50% din valoarea sa normală).

Ca urmare, creşte moderat concentraţia plasmatică a bilirubinei neconjugate, creştere care alternează cu valori normale. Icterul este moderat, materiile fecale hipocolice. Substratul morfologic al acestei alternanţe este reprezentat de tumefieri şi rupturi ale membranelor plasmatice ale celulelor sinusoidale, de reducere a numărului microvililor de la polul vascular al hepatocitelor şi de icluziuni biliare intramitocondriale sub formă de cristale şi filamente.

Icterele microsomale, prin deficit de conjugare a bilirubinei, sînt generate de deficitul ereditar sau dobîndit al activităţii glucuroniltransferazei microsomale, adică a enzimei care catalizează glucuronoconjugarea intrahepatocitară.

Deficitele ereditare se pot manifesta clinic prin două sindroame: Crigler-Najjar şi Arias.

De cînd se poate cerceta curent activitatea glucuroniltransferazei împărţirea clasică (propusă şi în tabelul 38.XIII) pare să se reducă doar la două forme de boală ale unei aceleaşi afecţiuni. Se consideră de exemplu că sindroamele Gilbert şi Crigler-Najjar ar fi datorate aceluiaşi deficit enzimatic (tabelul 38.XIV); faptul se poate datora sediului activităţii enzimei (vezi pag. 466) extra- şi intramicrosomale.

Sindromul Crigler-Najjar (icterul cronic familial nehemolitic) este consecinţa unei enzimopatii pure, transmisă recesiv, caracterizată la homozigoţi prin absenţa totală a glucuroniltransferazei din ficat şi intestin.

Tabelul 38.XIV

Forme de deficit de glucuronil transferază (sursa : Isselbacher, 1987)

	Sindrom Gilbert moderat	Sindrom Crigler-Najjar II moderat	Sindrom Crigler Najjar II sever
Transmitere	neclară	dominant, cu extesie variabilă	recesiv
Nivel bilirubină µmol/l = mg/dl	10,25 = 6	10,25—34 = 6—20	34—77 = 20—45
Kernicter = icter nuclear	nu	rar	da
Bilirubină conjugată în bilă	da, uşor crescut	da, mai multă	nu
Răspuns la fenobarbital	pozitiv	pozitiv	negativ
Conjugare bilirubină	scăzută	foarte scăzută	absentă

Manifestările sale clinice apar în perioada neonatală. Ele constind în : creşterea marcată a concentraţiei plasmatice a bilirubinei neconjugate şi absenţa de urobilinogen în materiile fecale.

Bilirubina plasmatică crescută străbate cu uşurinţă bariera hemato-encefalică, depunîndu-se în scoarţa cerebrală, cerebel şi nucelii bazali Consecinţe : encefalopatia bilirubinică (icter nucelar) manifestată printr-un sindrom neurologic complex (opistotonus, spasticitate, rigiditate, convulsii) care conduce frecvent la exitus în primii ani de viaţă. La copiii care supravieţuiesc, hiperbilirubinemia se stabilizează, generînd numai tulburări neurologice, reprezentate în special de spasticitate.

Sindromul Arias caracterizat prin hiperbilirubinemie predominent neconjugată, este consecinţa unui deficit în activitatea de conjugare a glucuroniltransferazei, transmisă autosomal dominant cu penetraţie incompletă. Sindromul se manifestă încă din copilărie prin hiperbilirubinemie neconjugată şi eliminări reduse de urobilinogen prin materiile fecale.

De reţinut că în sindromul Arias :

— deficitul enzimatic este prezent şi pentru alte substraturi care se elimină prin bilă sub formă de glucuronoconjugaţi ;

— administrarea de fenobarbital scade nivelul bilirubinemiei prin activarea sintezei glucuroniltransferazei. Explicaţia : proliferarea reticulului endoplasmatic neted din hepatocit.

Se descriu şi deficite dobîndite de conjugare a bilirubinei datorate activităţii glucuroniltransferazei.

Sindromul întîlnit la sugarii hrăniţi cu lapte de mamă ; în laptele matern este prezent un sterol, pregnan-3-beta-20-alfa-diol, care inhibă glucuroniltransferaza.

Sindromul Lucy-Driscoll observat la nou-născuţi din mame sănătoase şi caracterizat prin hiperbilirubinemie neconjugată foarte crescută, însoţită frecvent de icter nuclear. Se pare că hiperbilirubinemia ar fi consecinţa prezenţei în sîngele sugarului şi/sau al mamei (în timpul sarcinii) a unui factor (posibil tot un sterol) asemănător cu pregnan-3 alfa, 20 beta-diol care inhibă glucuroniltransferaza şi respectiv conjugarea bilirubinei.

Identificarea intimităţii proceselor de conjugare a bilirubinei a permis folosirea unor mijloace terapeutice de stimulare enzimatică în icterele microsomale (prin deficit de glucuronil transferază).

Au fost propuse două tipuri de tratamente (Tiribelli, 1990) :

— substanţe care cresc activitatea cit. P450 c microsomal : exemplu, 2,3,7,8,-tetra-cloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD), 3-metil-clorantren (derivat promazinic, clorpromazinic), 7,8,-benzo-flavona.

— substanţe care cresc activitatea cit. P 450 b, ca de exemplu fenobarbitalul nu au efect pe transportul bilirubinei.

— substanţe care scad (enzimatic) producerea de bilirubină şi deci reduc aportul acesteia spre ficatul insuficient : exemplu staniu-protoporfirina IX (Sn—PP), inhibitor al hemoxidazei microsonale (tratamentul propus poate avea rezultate şi în profirii).

Icterele postmicrosomale (fig. 38.9) sînt ereditare sau dobîndite. Cauza lor : tulburarea funcţiei de excreţie activă* a bilirubinei conjugate, în canaliculii biliari.

Sindromul Dubin-Johnson este o afecţiune congenitală caracterizată prin heatomegalie, icter discret (3—20 mg/dl), eliminări crescute de coproprofirine în urină, teste hepatice normale (inclusiv fosfataza alcalină), Hepatomegalia este deseori dureroasă; ficatul este neted, ascuţit dar dur. Biopsia este caracteristică : pezenţa unui pigment intrahepatocitar, care nu este lipofuscină, şi care pare a fi legat de metabolismul tirozinei (melanină, cataboliţi ai catecolaminelor ?). Evoluţia este benignă, în pusee, forma de debut caracteristic fiind la pubertate (rol al hormonilor sexoizi ?), agravare prin contraceptice orale. Bilirubina este preponderent (2/3) conjugată iar rata eliminării BSP este încetinită, mai ales pentru partea tardivă a curbei.

Tulburarea funcţiei de excreţie a hepatocitului interesează nu numai bilirubina conjugată ci şi pe cea a unor anioni organici (BSP, substanţe iodate de contrast, roşu Bengal, verde de indocianină) a căror captare şi depozitare hepatocitară este normală, dar a căror excreţie biliară este alterată.

Singromul Rottor, probabil o variantă heterozigotă a sindromului Dubin-Johson, se caracterizează prin manifestări practic similare cu ale acestuia, minus hepatomegalia, depunerile pigmentare intra şi interhepatocitare.

În categoria formelor de ictere dobîndite postmicrosomale au fost descrise afecţiuni, în care diferenţele de excreţie a bilirubinei conjugate în capilicului biliar apar ca urmare a unor factori care alterează însăşi procesul excretor şi a altora care produc colestază interhepatică printr-un obstacol situat la nivelul capiliculilor biliari (tumefierea microvililor canaliculari, dilataţie, fragmentare şi obstrucţie prin trombi biliari).

Colestaza intrahepatică recidivantă debutează în primele patru luni de sarcină prin prurit, icter discret, bilirubinemie conjugată moderată, eliminări urinare de urobilinogen şi bilirubină. La acestea se adaugă creşterea marcată a activităţii enzimelor „de excepţie" (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, leucinaminopeptidaza), creşterea moderată a GOT şi

---

* Excreţia bilirubinei este un fenomen activ energodependent. Ea se realizează contra unui gradient de concentraţie şi necesită integritatea microvililor membranei plasmatice de la polul biliar al hepatocitelor, activitatea normală a enzimelor care catalizează procesele energogene (ATP-ază, miceliotidază) şi probabil prezenţa unui acceptor.

GPT și hipercolesterolemia marcată. Fenomenele cedează spontan la 1—2 săptămîni după naștere și se repetă, agravîndu-se cu ocazia sarcinilor ulterioare. Această formă de colestază a fost atribuită fie unui exces de estrogeni, fie hiperpermeabilității capilarelor față de hormonii steroizi.

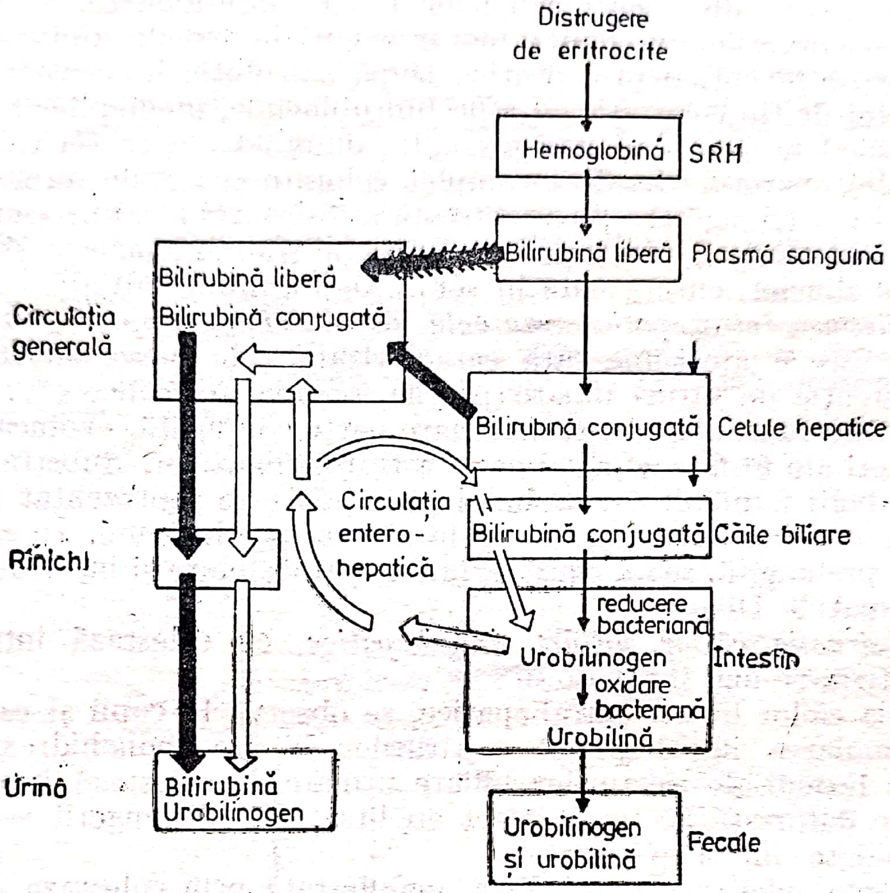

Distrugere de eritrocite
Hemoglobină
SRH
Bilirubină liberă
Plasmă sanguină
Bilirubină liberă
Bilirubină conjugată
Circulația generală
Bilirubină conjugată
Celule hepatice
Circulația entero-hepatică
Bilirubină conjugată
Căile biliare
Rinichi
reducere bacteriană
Urobilinogen
Intestin
oxidare bacteriană
Urobilină
Urină
Bilirubină
Urobilinogen
Urobilinogen și urobilină
Fecale

Fig. 38.9. — Icter hepato-celular postmicrosomal.

Dovada: dispariția icterului după administrarea de contraceptive orale la bolnavele care în antecedente personale au prezentat manifestări asemănătoare în timpul sarcinilor anterioare.

Icterul colestatic postoperator (Caroli) și posttraumatic, apare în special la bărbații de peste 50 de ani și retrocedează rapid. Boala, neînsoțită de manifestări dispeptice, este caracterizată prin creșterea bilirubinemiei, mai ales cea conjugată, și creșteri minime ale transferazelor și fosfatazei alcaline. Mecanismul ei este complex, fiind consecința mai multor factori, printre care stresul operator, deficitul de irigație hepatică, eventuale infecții, medicamente și mai ales transfuzii de sînge conservat.

Hepatitele acute infecțioase (virale) și toxice se însoțesc de hiperbilirubinemie datorită creșterii atît a formei conjugate cît și a celei neconjugate (fără colorație proporțională cu intensitatea icterului).

Hepatitele cronice (virale, toxice, microbiene, parazitare, alcoolice, carențiale etc) evoluează obișnuit fără icter, cu subicter conjunctival intermitent sau cu pusee icterice cu duată variabilă. În hepatitele cronice, hiperbilirubinemia este datorată atît creșterii bilirubinei conjugate cît și a celei neconjugate. Creșterile sînt consecința unor alterări hepatocitare multiple și complexe; în categoria lor intră tulburarea circulației hepatice și colestaza intrahepatică.

Ciroza hepatică se însoţeşte de icter permanent sau episodic ; permanenţa este caracteristică cirozelor biliare. Sindromul icteric este de tip colestatic. Colestaza intrahepatică caracteristică cirozei biliare primitive (colangită cronică distructivă nesupurativă sau boala Hanot-Mac Mahon) este consecinţa distrugerii canalelor biliare interlobulare probabil prin mecanisme (auto)imune. Boala, mai frecventă la femeile adulte, debutează simptomatic (eventual prin prurit). După o evoluţie de cîteva luni sau ani, apare icter de tip colestatic cu hiperbilirubinemie, predominent conjugată (uneori moderată, alteori mai crescută, simulînd obstrucţia căilor biliare principale), materiile fecale incomplet colorate şi urinile intens colorate. La acestea se adaugă creşterea marcată a fosfatazei alcaline (semn important de diagnostic), creşterea moderată a transaminazelor şi a beta şi gamaglobulinelor, cu prezenţa în ser a Ac-antimitocondriali.

Colestaza intrahepatică recurentă (boala Tygstrupp şi Summerskill-Walshe) este o afecţiune rară caracterizată prin pusee intermitente de icter, retenţie de săruri biliare (prurit), scaune hipocolice etc. La aceşti bolnavi bilirubinemia, în cea mai mare parte conjugată, evoluează paralel cu creşteri ale fosfatazei alcaline şi a transaminazelor. Substratul morfologic al bolii familiale (şi probabil genetică) este reprezentat de edemul celulelor canaliculilor biliari care le obstruează lumenul. În cazurile cu evoluţie prelungită, se asociază leziuni hepatocelulare şi infiltrate inflamatorii în spaţiile Disse.

Obstrucţia căilor biliare intrahepatice cu colestază intrahepatică consecutivă, se mai întîlnesc în :

— atrezia căilor biliare intrahepatice, se observă la copii şi este urmată de acumularea intrahepatică a sărurilor biliare monohidroxilate care produce leziuni ale ducturilor biliare urmate de colestază intrahepatică. Boala se datoreşte fie unui defect ereditar, fie distrugerii secundare a căilor biliare intrahepatice ;

— colangita sclerozantă primitivă, manifestată prin colestază şi angiocolită. Consecinţa : obstrucţia biliară prelungită, cu infecţia căilor biliare şi consecutiv colangita sclerozantă secundară, caracterizată prin scleroza canalelor biliare intrahepatice ca urmare a inflamaţiei peretelui lor ;

— tumorile hepatice şi hemopatiile maligne (leucemii, boala Hodgkin) determină, prin infiltrare hepatică, colestaza de obicei anicterică, amiloidază şi steatoză ; leziunile granulomatoase hepatice (tuberculoza, sarcoidoza, bruceloza, schistozomiaza etc) pot de asemenea produce colestază, prin blocarea căilor biliare intrahepatice posibil şi a celor extrahepatice).

Icterele hepatocelulare produse de droguri au caractere clinice şi umorale diferite în funcţie de natura drogului. Astfel, steroizii alchilanţi în poziţia 17 (metiltestosteron, noretandrolon, estrogenii, contraceptivele orale etc) reduc reversibil capacitatea ficatului de a excreta anioni organici, inclusiv bilirubină, fără a provoca leziuni hepatocelulare sau ale spaţiilor Disse.

Alte droguri (uretan, mercaptopurină, novoniacină etc) produc leziuni necrotice hepatocelulare prin afectări metabolice (blocarea unor procese esenţiale, sustragerea unor metaboliţi necesari, inhibiţie comparativă etc) ; cincofenul, derivaţii hidroxidici de tip inhibitor ai MAO, tuberculostaticele etc., provoacă leziuni de tip hepatitic.

Lista medicamentelor care produc colestază intracanaliculară, asociată uneori cu semne de hipersensibilitate imunologică devine din ce în ce mai lungă cu trecerea timpului: clorpromazina, neoarsfenamina, acidul paraaminosalicilic, fenilbutazona, tiouracilul, tolbutamida, unele sulfamide etc.

Icterele posthepatice

Acestea sînt consecinţa obstrucţiei parţiale sau totale a căilor biliare extrahepatice, în special a coledocului; obişnuit obstrucţia este produsă de o leziune unică locală.

Cauzele cele mai frecvente ale leziunii sînt litiaza coledociană şi cancerul de cap de pancreas; Mai rar, apar obstrucţiile totale sau parţiale ale coledocului sau/şi ampulei Vater produse de inflamaţii, stenoze postinflamatorii sau postoperatorii, tumori, pătrunderea de paraziţi (ascarizi, echinococi, distomatoza), obstrucţia prin fibroze produse de pancreatitele cronice şi, în sfîrşit, compresiuni prin adenopatii tuberculoase sau tumorale.

Icterul care apare în condiţiile enumerate este intens (fig. 38.10). Cauza directă: retenţia de bilirubină predominent conjugată dar şi neconjugată (ca urmare a deconjugării glucuronaţilor reţinuţi în ţesuturi), materii fecale acolice, absenţa stercobilinei din fecale şi, a urobilinogenului din urină. În acelaşi timp, eliminîndu-se prin urină aproape întreaga cantitate de bilirubină conjugată zilnic, bilirubinemia se menţine la un nivel constant.

În obstrucţiile parţiale, materiile fecale nu sînt total şi permanent decolorate iar în urină apare intermitent urobilinogen.

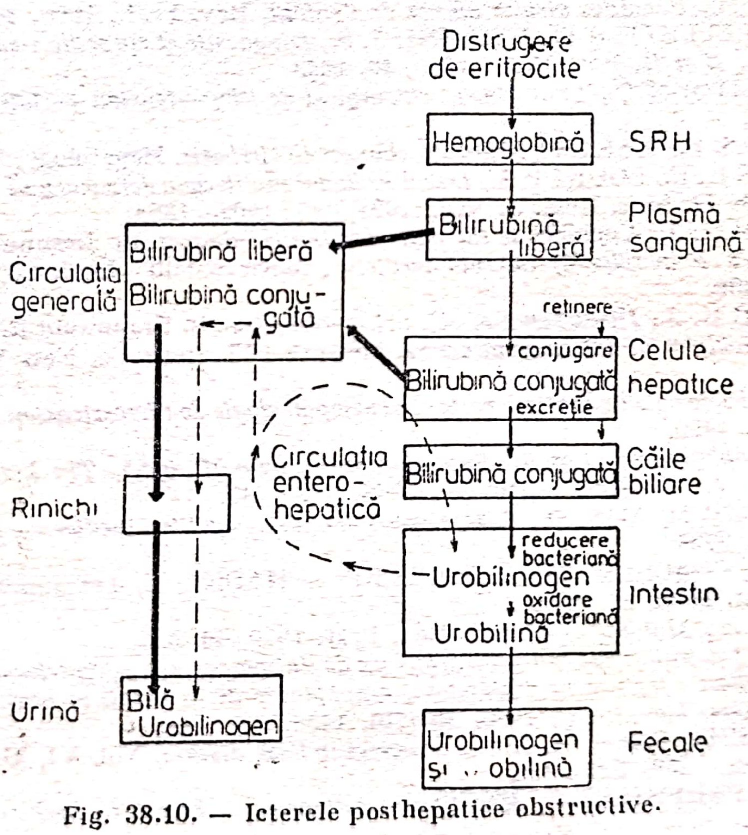

Distrugere de eritrocite
Hemoglobină
SRH
Bilirubină liberă
Plasmă sanguină
Circulaţia generală
Bilirubină liberă
Bilirubină conjugată
reţinere
conjugare
Bilirubină conjugată
excreţie
Celule hepatice
Circulaţia entero-hepatică
Bilirubină conjugată
Căile biliare
Rinichi
reducere bacteriană
Urobilinogen
oxidare bacteriană
Urobilină
Intestin
Urină
Bilă
Urobilinogen
Urobilinogen şi ... obilină
Fecale

Fig. 38.10. — Icterele posthepatice obstructive.

În *obstrucţiile căilor biliare extrahepatice* icterele se însoţesc de creşterea nivelului seric a aşa numitelor enzime „de excreţie" din membrana hepatocitelor (fosfataza alcalină, 5-nucleotidază, leucinaminopeptidază), a pigmenţilor biliari şi a colesterolului esterificat.

Icterul prin obstrucţia coledocului, cu colestază, este consecinţa inversării fluxului intrahepatic a pigmenţilor biliari. Aceştia nu se mai pot elimina în canaliculii biliari şi în aceste condiţii „regurgitează" în sinusoide prin comunicările care se stabilesc între canaliculii biliari, capilarele sinusoidale şi limfatice, ca urmare a dilacerării şi necrozei cordoanelor hepatocitare.

BIBLIOGRAFIE

ARIEFF A., PAPADAKIS M. A., *Hyponatremia and hypernatremia in liver disease*. in Epstein M., (ed.), *The kidney in liver disease*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1988, 73—88.

SECȚIUNEA VIII

FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI

CAPITOLUL 39

Fiziopatologia integrării digestive. Mecanisme generale*

MARCEL SARAGEA

> Medicina se schimbă odată cu bucătăria.
>
> Montesquieu

DEFINIŢII

Pentru desfăşurarea normală a funcţiilor, organismul, sistem biologic deschis, are nevoie de un număr de circa 40 de substanţe de cele mai diverse categorii (apă, substanţe minerale, aminoacizi esenţiali, lipide, oligoelemente, vitamine, glucide etc.) pe care şi le procură din ambianţă. Deci, prima problemă pe care o ridică normala desfăşurare a funcţiilor este reprezentată de procurarea din ambianţă a numeroase substanţe organice (animale şi vegetale), anorganice (fier, oligoelemente etc.) şi a apei.

Alimentele, odată procurate, în special cele organice (animale şi vegetale) sînt supuse, în marea lor majoritate unei prelucrări termice, mecanice şi/sau chimice (pregătirea preparatelor culinare). Deci, o a doua problemă pe care o ridică normala desfăşurare a funcţiilor este pregătirea preparatelor culinare, înainte de prehensiune.

După prehensiune, urmează formarea bolului alimentar (masticaţia, salivaţia) şi transportul lui spre stomac (deglutiţia). Cu aceasta se termină *prima etapă, conştientă a nutriţiei*, guvernată de comportamentul motivaţional al alimentaţiei, care include, între altele, senzaţia de foame, saţietate şi apetit.

Urmează, în succesiune, cîteva *etape eminamente vegetative ale nutriţiei* şi anume :

— *asimilaţia*, rezultantă a tuturor reacţiilor fizico-chimico-enzimatice, care, despecificînd polimerii complecşi incluşi în bolul alimentar, generează monomeri (oligomolecule) absorbabili ;

— *absorbţia* şi *transportul* lor limfatic şi sanguin spre depozite sau căile metabolice.

Altfel spus, asimilaţia începe cu formarea chimului gastric, continuă cu formarea chilului intestinal, respectiv cu absorbţia monomerilor asimilaţi, şi se termină cu transportul lor spre căile metabolice.

Aici, în căile metabolice, din monomerii asimilaţi sînt sintetizate structurile self cu proprietăţi plastico-energetice ; integrarea lor în, şi valorificarea lor de celula vie reprezintă ultima etapă a nutriţiei, mai exact *nutriţia propriu-zisă*.

De reţinut că :

— alimentaţia, proces conştient, înseamnă, pe de o parte, căutarea ingredientelor, pregătirea şi ingestia preparatelor culinare sub formă de raţii

---

* Bibliografia este prezentată la cap. 40.

adecvate cantitativ şi calitativ, şi, pe de altă parte, formarea bolului alimentar * şi transportul lui spre stomac;
— asimilarea, proces vegetativ, înseamnă însuşire; organismul viu nu-şi însuşeşte, deci nu asimilează, decît monomeri absorbabili (asimilaţi);
— metabolism înseamnă anabolism, adică sinteze consumatoare de energie, furnizată de catabolism; cărămizile care intră în căile metabolice ce sintetizează structurile self sînt reprezentate de monomerii asimilaţi.

Altfel spus, nutriţia este un proces complex, perfect articulat şi coordonat care poate fi dezarticulat în două etape: prima conştientă, a doua vegetativă:
— *etapa conştientă*, o succesiune de procese fizice, chimice şi mai puţin enzimatice, dominată de comportamentul motivaţional al alimentaţiei, începe cu procurarea ingredientelor alimentare (materiilor prime organice şi anorganice) şi se termină cu transportul bolului alimentar spre stomac;
— *etapa vegetativă*, un lanţ complex de procese fizico-chimico-enzimatice incluzînd: *asimilaţia* rezultatul proceselor fizico-chimico-enzimatice care încep cu digestia (parţială în cavitatea bucală) şi se termină cu absorbţia monomerilor incluşi în bolul alimentar, sau a celor asimilaţi în cursul digestiei intraluminale şi transportul lor spre căile metabolice sau depozitate; *metabolismul*, cu cele două compartimente definitorii ale sale: anabolismul endergonic care guvernează sinteza structurilor self plastico-energetice şi catabolism exergonic (furnizează energia necesară sintezei structurilor self); *nutriţia propriu-zisă* (de asemenea proces enzimatic) care începe cu integrarea structurilor self în celula vie sau în ansamblul de celule şi valorificarea lor la aceste nivele. Ea conferă stabilitatea structurală şi funcţională a materiei vii printr-un dublu curent continuu de molecule din şi spre ambianţă. Acest dublu curent are la bază echilibrul dintre aport şi utilizare, funcţii definitorii ale nutriţiei.

În rezumat, nutriţia propriu-zisă este rezultanta unei succesiuni de procese fizico-chimico-enzimatice perfect articulate şi coordonate care concură la satisfacerea neîntreruptelor necesităţi de substanţe self cu proprietăţi energetice şi plastice, indispensabile activităţii vitale a oricărei celule vii sau oricărui ansamblu de celule (fig. 39.1).

Deficitul polimerilor complecşi şi a monomerilor care intră în structura raţiilor alimentare, incapacitatea formării bolului alimentar sau a transportului lui spre stomac (tubul gastro-intestinal fiind normal) reprezintă tot atîtea cauze care pot genera *sindroame de malalimentaţie*. Acestea, la rîndul lor, pot evolua spre distrofie alimentară, cu corolarul său final caşexia. Este vorba de diferitele etape ale malalimentaţiei, caracterizată prin manifestări metabolico-carenţiale însoţite de deficit ponderal. Aceleaşi sau aproximativ aceleaşi manifestări care caracterizează tulburarea etapei conştiente a nutriţiei (distrofie prin malalimentaţie) pot fi generate şi de tulburarea uneia din etapele vegetative ale nutriţiei (alimentaţia fiind normală), adică de tulburarea digestiei intraluminale (maldigestie), sau a aparatului enterocitar (deficit digestiv-absorbtiv). Tulburarea acestor două ultime etape vegetative ale nutriţiei fac imposibilă asimilarea monomerilor elaboraţi în cursul digestiei sau absorbţia și transportul lor spre căile metabolice, generînd un *sindrom de malnutriție.* Aceasta se caracterizează, pe de o parte, prin eliminarea, odată cu materiile fecale, a polimerilor complecși din structura bolului alimentar (steatoree, creatoree, amiloree) și, pe de altă parte, prin manifestări metabolice-carențiale și deficit ponderal care, în final conduc la cașexie. Este vorba de aceleași sau aproximativ aceleași manifestări metabolice-carențiale și de același deficit ponderal, ca cele generate de malalimentație; diferența constă în faptul că aceasta din urmă nu produce steatoree, creatoree sau amiloree caracteristice sindromului de malasimilație.

---

* Digestia şi absorbţia, deşi încep în cavitatea bucală, sînt nesemnificative în procesul de asimilaţie.

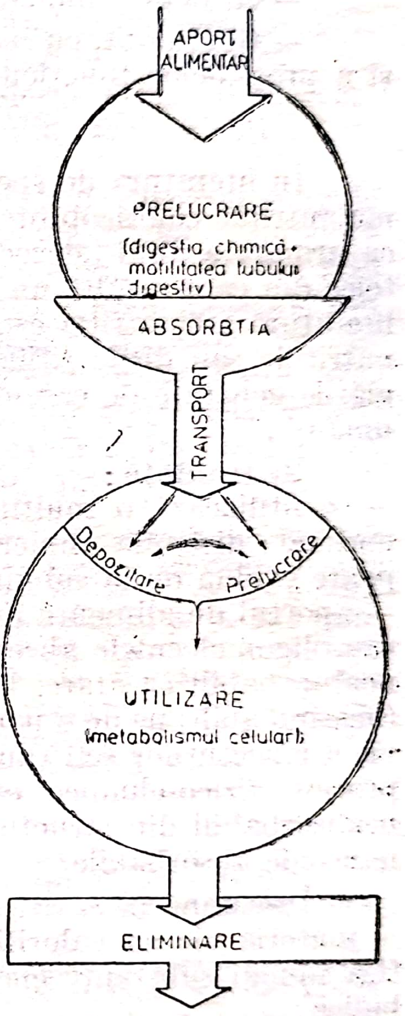


Fig. 39.1. — Ciclul biologic al principiilor alimentari de-a lungul tubului digestiv.

În afară de cauzele digestive, distrofia alimentară poate fi consecința unor cauze extradigestive :

— consumul exagerat de energie produs de : agresiuni, operații, traumatisme ; boli acute ; hipertiroidism ; agitații psiho-motorie etc. ;
— valorificarea deficitară a alimentelor, de exemplu în diabetul de tip I ; denutriția iatrogenă (regim sumar nelimitat în timp) ;
— denutriția provocată de bolnav prin utilizarea de regimuri neraționale ;
— deficitele nutriționale la bătrîni.

Distrofia alimentară se caracterizează prin : deficit caloric global, care suprasolicită rezervele energetice, în special în țesutul adipos și pe cele din rezervele proteice, avînd ca rezultat deficitul ponderal ; carență de principii nutritive indispensabile (aminoacizi, oligoelemente, vitamine etc.). Aceasta, asociindu-se deficitului caloric, completează tabloul clinic al distrofiei alimentare caracterizată la rîndul ei prin :

— tulburări hormonale : insuficiența insulino-secreției, datorită inerției celulelor betapancreatice, consecutivă carenței proteice, a celei de clor și potasiu ; hipotiroidism care are ca rezultat diminuarea metabolismului energetic (confirmat de scăderea frecvenței cardiace, a vitezei de circulație a sîngelui și a consumului de O_2), sporirea hormonului de creștere ca răspuns la stres și a cortizolemiei globale (mai ales a fracțiunii sale libere) ;
— tulburări metabolice : hipoproteinemia sub 6 g/dl (apare tardiv) ; carența marțială și anemia hopocromă microcitară consecutivă ; reducerea rezervelor proteice și glucidice ale organismului etc. ;
— modificări ale spațiilor lichidiene : expansiunea lichidului extracelular în detrimentul celui intracelular, fără modificarea celui intravascular ;
— creșterea permeabilității peretelui capilar care permite creșterea conținutului proteic în lichidul interstițial și, respectiv, edemul.

În raport cu greutatea corpului, grăsimea de depozit, masa musculară şi proteinele funcţionale, se descriu *trei tipuri de distrofie alimentară* (mai evidente la bătrîni) şi anume:

— cu deficit de grăsimi, depozitele de grăsime şi masa musculară reduse, proteinele funcţionale fiind normale;

— cu deficit numai de proteine, depozitele de grăsimi normale;

— tipul mixt, cu scăderea depozitelor de grăsimi, a masei musculare şi a proteinelor funcţionale.

★

În literatura de specialitate se vorbeşte de „subnutriţia, denutriţia, malnutriţia caloricoproteică, insuficienţa alimentară" care se instalează ca urmare a unui „dezechilibru între aport şi cheltuielile calorice şi proteice din care rezultă un deficit al bilanţului caloric şi azotat". În aceeaşi literatură „denutriţia este considerată o stare patologică diferită de malnutriţiile sau disnutriţiile specifice (de exemplu avitaminozele sau dereglările generate de carenţa unor minerale cu rol specific în metabolismul uman)".

În realitate:

— se utilizează o multitudine de termeni pentru a desemna o aceeaşi noţiune: distrofia alimentară care poate fi globală sau selectivă; prima poate evolua de la subnutriţie la denutriţie şi, în final, la caşexie;

— aportul de alimente înglobează un număr redus de monomeri ca atare sau oligomoleculele absorbabile şi un număr mare de polimeri complecşi neabsorbabili ca atare. Între aportul de polimeri complecşi neabsorbabili (neasimilabili) pe de o parte, şi integrarea, respectiv, valorificarea în celula vie a structurilor self (nutriţie propriu-zisă), se interpune o succesiune de procese fizico-chimice enzimatice care despecifică polimerii complecşi neabsorbabili din structura preparatelor culinare în monomeri sau oligomolecule absorbabile.

Înseamnă că:

— materia vie nu valorifică monomerii absorbiţi; ea integrează şi valorifică numai substanţe energetice şi plastice self, elaborate în căile metabolice;

— echilibrarea pierderilor calorico-proteice este în funcţie nu numai de cantitatea şi calitatea aportului de substanţe alimentare, ci şi, pe de o parte, de integritatea morfo-funcţională a tubului digestiv care asigură despecificarea polimerilor complecşi din alimente şi, pe de altă parte, de funcţionalitatea normală a căilor metabolice care concură la elaborarea structurilor energetice şi plastice self.

Delimitată astfel, distrofia alimentară poate fi primară sau secundară.

Distrofia alimentară primară poate fi prin carenţă de aport voluntar (postitori de meserie, postitori protestatari, grevă a foamei din motive politice), iatrogenă (regimuri intempestive şi prelungite), calamităţi naturale (cutremure, inundaţii etc.), impusă (lagăre de concentrare) şi, cea mai frecventă, de ordin economic în ţările subdezvoltate.

Distrofia alimentară secundară apare simptomatic în:

— bolile care împiedică prehensiunea alimentelor, formarea bolului alimentar sau deglutiţia;

— bolile tubului gastro-intestinal care tulbură digestia și absorbția;
— anorexia sau inapetența de diferite cauze: digestive, psihice, senile, retenție azotată, etilism, tabagism etc;
— consum energetic și plastic excesiv: hipertiroidism, stări febrile prelungite etc., în care cresc intensitatea proceselor catabolice, dezechilibrul balanței energetice și bilanțul azotat negativ;
— în afecțiunile de tipul diabetului zaharat I: catabolismul azotat, gluconeogeneza activată și glucozuria duc rapid la distrofie alimentară.

La cele de mai sus trebuie adăugate: pierderile de substrat energetic și plastic excesive în arsuri; proteinuriile din unele afecțiuni renale; stările catabolice postoperatorii.

De precizat că în condițiile de mai sus, rezervele de glicogen și lipide ale organismului pot fi consumate fără alterarea circuitelor metabolice sau a mecanismelor de reglare. Rezervele de proteine sînt sacrificate fără compromiterea sau cu compromiterea foarte redusă a unor molecule sau structuri cu rol funcțional. De aceea însăși denumirea de distrofie caloricoproteică subliniază repercusiunile negativității bilanțului energetic asupra echilibrului azotat și asupra majorității proceselor metabolice dependente atît de reacții biocatabolice (enzimoproteine) cît și de integritatea unor structuri proteice cu rol funcțional (ribozomi, mitocondrii etc.).

Toate aceste manifestări nu apar simultan cu cauza sau cu simptomele afecțiunii de bază care le generează. Explicația este dată, pe de o parte, de existența și epuizarea treptată atît a rezervelor funcționale ale diverselor segmente ale tubului digestiv, cît și de cea a rezervelor de lipide, hidrocarbonate și proteine de care dispune organismul și, pe de altă parte, de interdependența funcțională dintre diferitele segmente ale tubului digestiv și dintre acestea și glandele anexe. Este vorba de mecanisme fiziologice care permit într-o măsură mai mare sau mai mică compensarea deficitului uneia din funcții, respectiv a activității deficitare a unuia din segmentele tubului gastrointestinal, prin funcționarea în exces sau substitutiv a altora sau a uneia din glandele anexe. Compensarea este posibilă numai în măsura în care funcția deficitară nu este specifică segmentului afectat.

Iată cîteva exemple:

— ablația unui segment de ileon, lung de 100 cm, este urmată de o pierdere compensată de acizi biliari; ablația unui segment de ileon care depășește 100 cm este urmată de pierderea decompensată de acizi biliari care duce la deficit de micelizare a acizilor grași (steatoree);

— ablația unui segment de ileon terminal de 500 cm lungime generează manifestări grave de malabsorbție, de exemplu a vitaminei B_{12}, prin lipsa de receptori specifici pentru această vitamină. În schimb ablația unui segment jejunal de un metru lungime este perfect compensată de restul intestinului subțire, după cum îndepărtarea a 80—85% din volumul pancreasului este relativ bine compensată de 15—20% din parenchimul restant;

— deficitul de digestie triptică poate fi compensat de digestia peptică în exces, iar deficitul de absorbție a glucozei este compensat de glicogenoliza hepatică în exces.

* * *

În afară de cavitatea bucală care, la figurat, poate fi asemuită cu o pîlnie *sui generis*, restul tubului digestiv este un conduct cu dimensiuni, funcții și conexiuni diferite în raport cu segmentul considerat.

Partea conică a pîlniei, adică cavitatea bucală, primește rația alimentară formată în principal din polimeri complecși organici și anorganici (animali și vegetali) și, în măsură redusă, din monomeri simpli (fier, oligoelemente etc.). Prin cele două funcții fundamentale, masticația și salivația, care concură la formarea bolului alimentar, în cavitatea bucală începe (deși în măsură nesemnificativă) digestia hidrocarbonatelor și absorbția alcoolului, a nitroglicerinei, a cianurilor etc. Acesta, prin canalul de scurgere al pîlniei — faringele — este propulsat într-un conduct musculo-membranos — esofagul (lung de 22—25 cm) care conduce bolul alimentar spre stomac.

Prehensiunea, precedată de procurarea ingredientelor necesare pregătirii preparatelor culinare, urmată de formarea bolului alimentar şi de transportul lui spre stomac, sînt acte **voluntare** guvernate de *comportamentul motivaţional al alimentaţiei*.

Ele sînt urmate de o serie de *procese vegetative* care încep în stomac, rezervor biologic care, pe de o parte, se interpune între esofag şi duoden, împiedicînd invadarea bruscă a intestinului subţire cu polimeri complecşi ce urmează a fi digeraţi; pe de altă parte, stomacul, prin triturarea şi malaxarea bolului alimentar cu suc gastric acid, contribuie în mică măsură la continuarea digestiei şi absorbţiei, începute în cavitatea bucală, şi, în mare măsură, la pregătirea principalelor componente din structura bolului alimentar în vederea digestiei din lumenul intestinului subţire. Din stomac, chimul este evacuat treptat prin „ejaculare" în intestinul subţire care se întinde de la pilor la valvula ileocecală. În lumenul intestinului subţire (un conduct de 6—8 m lungime), în prezenţa sucului pancreatic şi a bilei, chimului gastric acid este digerat şi transformat în chil intestinal. Monomerii rezultaţi din digestia intraluminală a chimului gastric, împreună cu cei aduşi ca atare de alimente, sînt absorbiţi de enterocitele din structura mucoasei intestinului subţire şi transportaţi pe cale sanguină sau limfatică spre căile metabolice sau depozitaţi.

Deşeurile rezultate din procesul digestiei intraluminale şi polimerii care nu pot fi, sau nu au fost absorbiţi, împreună cu o cantitate de apă, trec prin valvula Bauchin în colon: aici, parte din apă este absorbită, iar restul, împreună cu chilul intestinal neabsorbit, sînt transformaţi în prezenţa florei saprofite în materii fecale, care, prin actul **voluntar** al defecaţiei, se elimină prin segmentul recto-sigmoidal al intestinului gros.

De la esofag pînă la orificiul anal, structura tubului digestiv, oarecum omogenă, prezintă pe parcurs adaptări corespunzătoare fiecărui segment în parte. În cadrul acestei relative omogenităţi structurale se disting dinspre lumen spre peritoneul visceral următoarele structuri: mucoasa (epiteliu, corion şi musculatura mucoasei), submucoasa, musculatura şi adventicea. Stratul muscular este format din fibre musculare netede * ongitudinale (extern) şi circulare (intern), mai îngroşate la nivelul sfincterelor şi pe alocuri oblice (mai ales la nivelul stomacului).

Cîteva precizări:

— epiteliul mucoasei care căptuşeşte întreaga suprafaţă luminală a tubului digestiv este de acoperire şi glandular, la care se adaugă, în structura mucoasei intestinului subţire, enterocitele cu funcţie parţial digestivă, de sinteză şi integral absorbtivă;

—epiteliul de acoperire secretă mucusul necesar agregării particulelor din lumen care favorizează formarea şi propulsia bolului alimentar, a chimului gastric, a chilului intestinal şi a materiilor fecale, fără a leza celulele glandelor cu secreţie specifică, adică a celor care secretă diferite sucuri digestive (minus a celor care secretă suc pancreatic şi bilă);

---

* Musculatura masticatorie, cea a 1/3 superioară a esofagului, ca şi cea a segmentului anorectal, este striată.

— mucoasa tubului digestiv reprezintă o imensă „manta de protecție" a organismului față de o multitudine de factori fizici, chimici și, în special, biologici potențial patogeni, din ambianță; protecția se realizează prin mecanisme nespecifice (fizice și chimice) și specifice (imunologice).

Activitatea diferențiată a diverselor segmente ale tubului digestiv este sincronizată într-un sistem unitar digestiv-absorbtiv care asigură asimilarea monomerilor ce intră în structura chimului gastric; sincronizarea este realizată de *sistemul neuroendocrin de reglare* care asigură integrarea sistemului digestiv-absorbtiv în organism și, prin intermediul lui, în mediul fizic, chimic și în special biologic. Într-o concepție mai largă, sistemul nervos, prin componentele psiho-afective (senzațiile de foame, sațietate și apetit) ale comportamentului *motivațional al alimentației*, asigură aportul de alimente, condiționat de timp *(cronobiologic)*, climat *(meteorologic)*, la care se adaugă factorii educaționali, ocupaționali și economico-sociali. Se degajă două concluzii:

— aportul conștient de alimente este urmat de o succesiune perfect coordonată de reacții vegetative care asigură, pe de o parte, asimilarea oligoelementelor rezultate din despecificarea polimerilor complecși și, pe de altă parte, elaborarea structurilor self plastice și energetice, integrate în, și valorificate de ansamblul celulelor vii, permițînd normala desfășurare a funcțiilor vitale. Această ultimă etapă de consum reprezintă *nutriția propriu-zisă*, precedată de etape de aport, între aport și consum intercalîndu-se asimilația și metabolismul;

— nutriția este un proces complex care începe cu aportul conștient de principii nutritive brute din ambianță; între aport și consum se interpun două funcții vegetative: asimilația, care se supune funcției digestiv-absorbtive, și metabolismul, care prin procese enzimatice elaborează componentele energetice și plastice self, indispensabile consumului, adică nutriției propriu-zise.

REGLAREA SISTEMULUI DIGESTIV-ABSORBTIV

Reglarea sistemului digestiv-absorbtiv este *neuro-endocrină* și *umorală*; prin intermediul ei, diferitele segmente ale tubului digestiv sînt integrate armonios într-un sistem funcțional unitar, iar sistemul este integrat în economia generală a organismului.

Componenta nervoasă

Noțiuni de fiziologie

Întregul sistem de integrare, guvernat de ceea ce Pavlov a numit „centrul digestiv", ce se întinde din măduva cervicală pînă la scoarța emisferelor cerebrale, este reprezentat local de plexurile nervoase intramurale. Acestea sînt formate din ganglioni și filete nervoase de legătură ce constituie plexul mienteric Auerbach, eminamente motor, și plexul submucos Meissner care, recepționînd în plus și stimuli de suprafață și distensie, intervine ca receptor și efector glandular. La nivelul plexurilor intramurale sosesc fibre preganglionare parasimpatice și postganglionare simpatice; prin intermediul lor, reglarea locală este subordonată celei hipotalamice, subordonată, la rîndul ei, unor zone din nucleul amigdalian și limbic. Acestea din urmă sînt proiectate în zona ariei prefrontale; lezarea acesteia perturbă, în sensul stimulării sau inhibării, comportamentul motivațional al alimentației. La acest nivel are loc analiza semnalizărilor complexe necondiționate și condiționate, sinteza și comanda trimisă la organul efector; între aferență și organul efector se interpun o serie de mecanisme hormonale, umorale și nervoase, locale, feedback pozitive și negative. În centrul lor, blocul antro-piloro-duodenal, ocupă locul unui adevărat pacemaker pentru activitatea motorie și secretorie a stomacului, intestinului, pancreasului, ficatului și căilor biliare.

Debutul reglării nervoase este prezentat de *faza cefalică a digestiei:* prin receptori specifici, anumite aglomerări neuronale din hipotalamus primesc direct influențe umorale, și indirect, pe de o parte, prin aferențele preganglionare parasimpatice și postganglionare simpatice, influxuri de la nivelul mecano- și chemoreceptorilor mucoasei tubului digestiv, iar pe de altă parte, prin aferențele ramurii mandibulare a trigemenului, hipoglosului, facialului și glosofaringianului, influxuri de la proprioreceptorii mușchilor masticatori, ai limbii și deglutiției. De la diversele aglomerări bulbopontine (centrul salivației, al deglutiției etc.) și hipotalamici (centrul senzației de foame, de sațietate etc.) pornesc eferențe, atît pe calea sistemului colinergic (în special) și adrenergic, care reglează activitatea secretorie a glandelor salivare și activitatea secretorie și motorie a tubului digestiv, cît și pe calea eferențelor acelorași nervi cranieni prin care este reglată activitatea musculaturii striate care deservesc masticația și deglutiția. La acestea trebuie adăugat plexul sacrat de la care pornesc impulsuri ce reglează defecația.

Pe fondul tuturor acestor structuri ce acționează direct sau reflex (necondiționat), se elaborează reflexe condiționate care asigură, de la distanță, prin intermediul semnalului ,,timp'' și semnalelor olfactive, optice, acustice și gustative, *faza cefalică a digestiei.* În structura ei se încadrează și elemente psiho-afective, emoționale și senzoriale, componente ale comportamentului motivațional al alimentației. Acestea, prin senzația de foame, sațietate și apetit, ,,motivează'' căutarea hranei, prepararea și prehensiunea ritmică a unei rații alimentare adecvată cantitativ și calitativ.

În faza cefalică, sistemul colinergic prin intermediul acetilcolinei, transferînd impulsurile efecrente de la neuronul preganglionar la cel postganglionar, ,,pregătește,'' tubul digestiv în vederea recepționării bolului alimentar și a formării chimului gastric, a chimului intestinal și a materiilor fecale. Ulterior, pe aceleași căi, acetilcolina, sintetizată permanent la nivelul plexului mienteric și al ganglionilor vegetativi, se eliberează în vecinătatea celulelor efectorii și secretorii ale întregului tub digestiv și glandelor anexe a căror activitate o stimulează direct sau indirect prin intermediul gastrinei, eliberată de celulele endocrine G din mucoasa antro-pilorică și duodenală.

Gastrina stimulează indirect, pe cale sanguină, și direct, pe cale luminală (a fost găsită în sucul gastric), în special componenta acidă a sucului gastric, factorul intrinsec Castle secreția componentei hidroelectrolitice a sucului pancreatic, secreția insulinei (cu efect gastrosecretor), glucagonului și calcitoninei (inhibantă a elaborării de gastrină), contracția sfincterului cardial, piloric, ileocecal și a sfincterului Oddi. Pe de altă parte, ea inhibă absorbția intestinală de glucoză.

Independent de gastrină, metencefalina pare a avea și ea efect stimulator asupra celulelor gastrice oxintice și a motilității gastro-intestinale, iar colecistokinina — pancreozimina stimulează funcția biliodigestivă a ficatului și secretorie a pancreasului exocrin.

În acelaşi timp, prin stimularea alfareceptorilor, catecolaminele produc contracţia pilorului şi, prin scăderea tonusului stomacului, modifică presiunea intragastrică, mecanism de adaptare funcţională a musculaturii la conţinutul alimentelor care pătrund în stomac.

Tubul digestiv este astfel pregătit din punct de vedere secretor şi motor în vederea recepţionării bolului alimentar *.

În rezumat, faza cefalică constă în activitatea motorie şi secretorie a tubului digestiv declanşată prin stimularea directă şi reflexă a receptorilor cefalici. În acest cadru, cel mai important reflex este declanşat de stimularea mugurilor gustativi din cavitatea bucală; centrul lui se află în nucleul dorsal al vagului din bulb, iar calea eferentă este vagală **. Eferenţele vagale sînt reprezentate de un număr mult mai mic de fibre decît cele ale celulelor parietale. Acestea din urmă sînt activate prin propagarea undei de excitaţie atît prin plexul Meissner cît şi prin difuzarea acetilcolinei.

După ce a fost amorsată prin stimularea vagală, secreţia de gastrină, elaborată de celula G din mucoasa antro-pilorică şi duodenală, termină faza cefalică şi, odată cu ajungerea bolului alimentar în stomac, începe *faza gastrică* de reglare a activităţii motorii şi secretorii a tubului digestiv. În această fază distensia stomacului stimulează eliberarea de acetilcolină, atît prin reflexe scurte intramurale, cît şi prin reflexe lungi vago-vagale: distensia tubului gastrointestinal, stimulînd mecano-receptorii, transmite influxuri prin fibrele vagale aferente centrului bulbar, care, pe cale vagală şi eferentă, stimulează neuronul postganglionar, ale cărui ramuri terminale se distribuie celulelor parietale secretoare de HCl. Acest reflex vago-vagal lung (care poate fi blocat de atropină) operează în timpul fazei gastrice, adică atunci cînd bolul alimentar, prin distenie, stimulează mecanoreceptorii stomacului.

Acetilcolina, secretată prin eferenţe vagale centrale şi prin reflexe scurte intramurale, stimulează celulele parietale, atît direct, după tiparul unei acţiuni de tip mediator-receptor (acetilcolina se leagă de receptori muscarinici ai celulelor parietale, declanşînd o serie de reacţii biochimice a căror expresie este creşterea secreţiei de suc gastric acid), cît şi indirect, prin intermediul gastrinei. Secreţia acesteia din urmă este stimulată în plus de calciu şi de anumiţi hormoni digestivi de tipul bombexinei, secretată de intestin prin intermediul unui reflex vagal peptidergic. Acetilcolina şi gastrina eliberează histamină ***, care, prin efect paracrinic (difuziune simplă de la celula sușe la celula „ţintă"), transmite stimulul secretagog celulelor parietale. Glucagonul gastric, secretat de celulele endocrine A fundice şi duodenale, inhibă secreţia gastrică şi peristaltica intestinală la fel ca şi enterogastrona, secretată de celulele endocrine EG intestinale. În acelaşi timp, polipeptidul inhibitor gastric (GIP), secretat de celulele endocrine D_1 duodenojejunale, pe de o parte, inhibă motilitatea gastrică şi, pe de altă parte, stimulează secreţia intestinală.

La rîndul său, sucul gastric acid, prin reflex gastroduodenal, stimulează celulele S care secretă secretină duodenală. Aceasta declanşează secreţia sucului pancreatic, bogat în enzime, şi contracţia veziculei biliare.

---

* Cunoaşterea corelaţiilor între acţiunea vagală şi celulele gastrinosecretoare justifică utilizarea vagotomiei supraselective la bolnavii ulceroşi hipersecretori şi a insulinei, ca test de investigaţie a secreţiei gastrice (prin hipoglicemie este stimulat centrul vagal gastrinosecretor din substanţa reticulată).

** Pe acest considerent se bazează vagotomia chirurgicală practicată în ulcerul gastroduodenal.

*** Acţiunea histaminei la nivelul receptorilor specifici de pe celulele parietale este blocată de cimetidină şi ranitidină, care inhibă aproape complet secreţia de HCl stimulată vagal.

În plus, colecistokinina, hormonul trofic al pancreasului, potenţează acţiunea secretinei şi stimulează relaxarea sfincterului Oddi, motilitatea colonului sigmoid şi relaxarea sfincterului esofagian superior.

Odată cu trecerea sucului gastric acid în duoden *începe faza intestinală* a activităţii tubului digestiv. Prin aciditatea sa, sucul gastric, ajuns în duoden, inhibă prin reflex entero-gastric evacuarea stomacului iar prin releul simpatic inhibă secreţia intestinală, biliară şi pe cea pancreatică (?). Pe de altă parte, sucul gastric acid amorsează secreţiile hormonale de tipul enterogastronei (secretat de celulele EG din intestin) stimulează motilitatea intestinală dar inhibă motilitatea şi evacuarea stomacului. Pe lîngă acţiunea sa asupra SNC şi pancreasului endocrin, somatostatina inhibă secreţia gastrinei, secretinei, colicistokininei şi, respectiv, secreţia clorhidropeptică. Vilikinina, secretată de intestin, stimulează mişcările vilozităţilor intestinale.

Cunoaşterea polipeptidelor cu funcţie de hormon permite conturarea unui mecanism inhibitor al activităţii motorii şi secretorii a tubului digestiv. Activarea acestui mecanism pare a fi ,,opera'' prezenţei lipidelor şi a HCl în duoden, care stimulează secreţia unor hormoni inhibitori : polipeptidul intestinal inhibitor (GIP), polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP) şi bulbogastrina. Rol inhibitor par să aibă şi enterogastrona (înrudită cu glucagonul), somatostatina etc.

Toate semnalele senzoriale, endocrine şi umorale se intercondiţionează şi, precedînd ingestia alimentelor, stimulează de la distanţă activitatea cardiacă, tonusul arteriolar, care scade la nivelul tubului digestiv şi creşte în alte teritorii (redistribuţie sanguină) etc. Este un complex de reacţii viscerale care ,,prepară'', nu numai tubul digestiv, ci întreg organismul în vederea selecţionării, recepţionării şi încorporării monomerilor simpli în celula vie.

Tulburări funcţionale ale tubului digestiv

Numeroase afecţiuni ale tubului digestiv, întîlnite în special la femei, sînt **tulburări funcţionale** care apar pe fondul unui tract gastrointestinal lipsit de leziuni organice. Această categorie de afecţiuni includ dischinezia şi dispepsia*.

Dischinezia, ca orice afecţiune funcţională a organelor cavitare, se manifestă prin alternanţe de hipo-, normo- şi hipertonie, însoţite uneori de tulburări secretorii. Ea generează, pe de o parte, tulburări de tranzit şi variaţii de relief a mucoasei şi, pe de altă parte, mişcări ascendente antiperistaltice. Hipotonia reflectă diminuarea activităţii contractile cu stagnarea conţinutului intraluminal : dischinezii de stază. Hipertonia reflectă contracţii exagerate, cu expulzie rapidă din teritoriul hiperton şi retenţia supraiacentă de conţinut intraluminal.

Dispepsia ,,Rx negativă'', adică suferinţa legată de actul digestiei, se întîlneşte la bolnavii fără leziuni organice evidente ale tubului digestiv.

Deşi metodele moderne de investigaţie (fibroendoscopia, biopsia gastrointestinală) au redus mult numărul tulburărilor funcţionale ale tubului digestiv, existenţa tulburărilor gastrointestinale ,,sine materia'' nu poate fi contestată. Ele survin autonom, și au o patogenie psiho-organică, sau asociat, în cadrul unei boli cunoscute, în special abdominale sau ginecologice. Trebuie adăugat că tulburări motorii și (sau) secretorii ale tubului digestiv pot fi secundare și unei distonii neuro-vegetative sau neuro-endocrine, prin mecanism alergic etc. Uneori, prin reflexe viscero-viscerale, tulburările funcționale ale tubului digestiv reflectă iradierea unei suferințe de la distanță, iar alteori ele survin în contextul unei boli neurologice (de exemplu tabes).

---

* (dis = dificil, tulburat, pepsis = digestie).

Bolile digestive cu patogenie psiho-organică se caracterizează prin tulburări de tonus și peristaltică, respectiv prin tulburări de tranzit sau prin tulburări funcționale ale sfincterelor. Consecința : tulburări de evacuare cu stază consecutivă care, în ultimă instanță, produc inflamație și, pentru unele segmente, favorizează formarea de calculi (de exemplu litiaza biliară).

La bolnavii suferind de tulburări funcționale ale tubului digestiv cu patogenie psiho-organică nu poate fi neglijată structura personalității lor, marcată adesea de componente depresiv-distonice, sau anxios hipocondriace.

În această categorie de boli pot fi descrise :

Hipoclorhidria, reversibilă odată cu încetarea influenței inductoare psihogene, stării depresive sau melancolice.

Cardiospasmul și *pilorospasmul*, întîlnit mai ales la fetele tinere în contextul unei labilități psihice și endocrino-vegetative, ca reacție la emoții negative și stări tensionale sau conflictuale. Ar fi vorba de un mod particular de „canalizare" a unor stresuri care explică dealtfel și evoluția recurențială manifestată prin vărsături ciclice, diaree etc.

Dischineziile gastrice, care se manifestă radiologic prin incizuri cu sediu variabil, concomitente cu mișcări peristaltice adînci și rapide, sau prin hipotonie gastrică mai evidentă la nivelul antrului, se întîlnesc la bolnavii astenici, de multe ori cu visceroptoză, la femei și bătrîni. În formele grave se vorbește de „gastropareză idiopatică" distinctă de gastropareza secundară vagotomiei neuro- și miopatice.

Colonul iritabil (nevroza colică) definește un sindrom caracterizat prin diverse tulburări colonice fără substrat organic, cu o simptomatologie în care predomină durerea colonică și tulburările de tranzit (diaree, constipație sau alternanța între diaree și constipație). Se descriu două forme :

- colon spastic (forma cea mai frecventă) caracterizat prin hipermotilitatea întregului colon, care augmentează presiunea în segmentele de intestin situate între undele peristaltice, ceea ce produce diaree alternînd cu constipație și diaree ;
- diareea emoțională nedureroasă.

În patogenia colonului iritabil se incriminează cel mai frecvent factorul psiho-organic. Mulți bolnavi prezintă manifestări nevrotice, isterice, anxioase, agresive și uneori depresive. La peste 50 % din bolnavii suferind de colon iritabil se descoperă stresuri psihice, situații conflictuale, surmenaj intelectual, probleme familiale ; la unii bărbați, dimpotrivă, predomină problemele profesionale : suprasolicitare, concurență etc. Uneori sînt prezente fobii cu caracter obsesional.

Tulburări de sensibilitate ale tubului digestiv

Întreaga patologie digestivă este însoţită şi de multe ori dominată de o serie de senzaţii (durere, greaţă, pirozis etc.) care în marea lor majoritate sînt semnale ale unor pericole, dezechilibrare sau leziuni care ameninţă integritatea corporală. Aceste senzaţii de obicei necondiţionate îşi păstrează valoarea de semnal atîta timp cît prin ele înşile nu devin cauză de boală sau de simptom care necesită o terapie adecvată. Ele se încadrează într-un mare capitol de fiziopatologie, a tulburărilor de sensibilitate a tractului gastro-intestinal care include : durerea *, senzaţia de plenitudine, pirozisul şi greaţa.

Durerea digestivă

Durerea este declanşată de impulsurile nociceptive plecate din cavitatea abdominală (fig. 39.2). Ea poate fi (tabelul 39.I) :

— pseudoviscerală (parietală, somatică) declanşată de impulsuri algogene generate de iritaţia peritoneului parietal, de tracţiuni pe mezenter etc. ;

— viscerală (digestivă), declanşată de impulsuri algogene cu punct de pecare digestiv.

Durerea pseudoviscerală (parietală, somatică) este declanşată de inflamaţia, exsudaţia, invazia peritoneului, de către un proces patologic de vecinătate, de tracţiuni sau presiuni pe mezenter, metastaze etc. În aceste circumstanţe sînt stimulate terminaţiile nervoase din peritoneu sau rădăcina mezenterului. Se declanşează astfel impulsuri nociceptive (dolorigene) care ajung la măduva spinării pe calea nervilor somatici ce inervează cavitatea abdominală : frenicul (în structura căruia o fibră din trei este senzorială, iar numeroase fibre sînt amielinice), şi nervii spinali toracali superiori. Fibrele aferente frenicului culeg impulsurile din zona centrală a diafragmului, din peritoneul parietal, şi din anumite porţiuni ale pericardului şi căile biliare ; aferenţele nervilor spinali culeg impulsurile de la nivelul pleurei, peritoneului parietal, marginilor diafragmului şi rădăcinilor mezenterului. În felul acesta, impulsurile dolorigene care provin de la nivelul peritoneului parietal sau rădăcinilor mezenterului, plus impulsurile sensibilităţii somatice, ajung împreună la protoneuronul din ganglionii spinali şi de aci la tractul spinotalamic (fig. 39.2). Prin suprapunerea de arii, s-ar explica reflectarea durerii parietale în cadrul aceluiaşi metamer : stimularea fibrelor senzitive din peritoneul perietal sau mezenter (deci din profunzime) este proiectată pe suprafaţa enervată de acelaşi segment medular. Astfel, durerea parietală, prin stimularea nociceptivă a peritoneului poate, fi reflectată în umăr şi la baza gîtului. În aceste cazuri aferenţele dolorigene, trecînd prin fibrele senzitive ale frenicului, intră în măduva spinării la nivelul C_3-C_4. De aici durerea este proiectată la dermatoamele ariilor inervate de nervii spinali C_3-C_4.

---

* Vezi cap. 28, Fiziopatologia durerii, vol. II.

Durerea viscerală (digestivă) poate fi declanşată de una din următoarele circumstanţe (fig. 39.3) :

— distensia bruscă a unui segment de tub digestiv ca răspuns la apariţia în aval faţă de segment a unei zone de rezistenţă (de exemplu a unei ocluzii). Hipersecreţia mucoasei care căptuşeşte segmentul destins reprezintă o verigă patogenetică secundară a acestei circumstanţe doloriqene ;

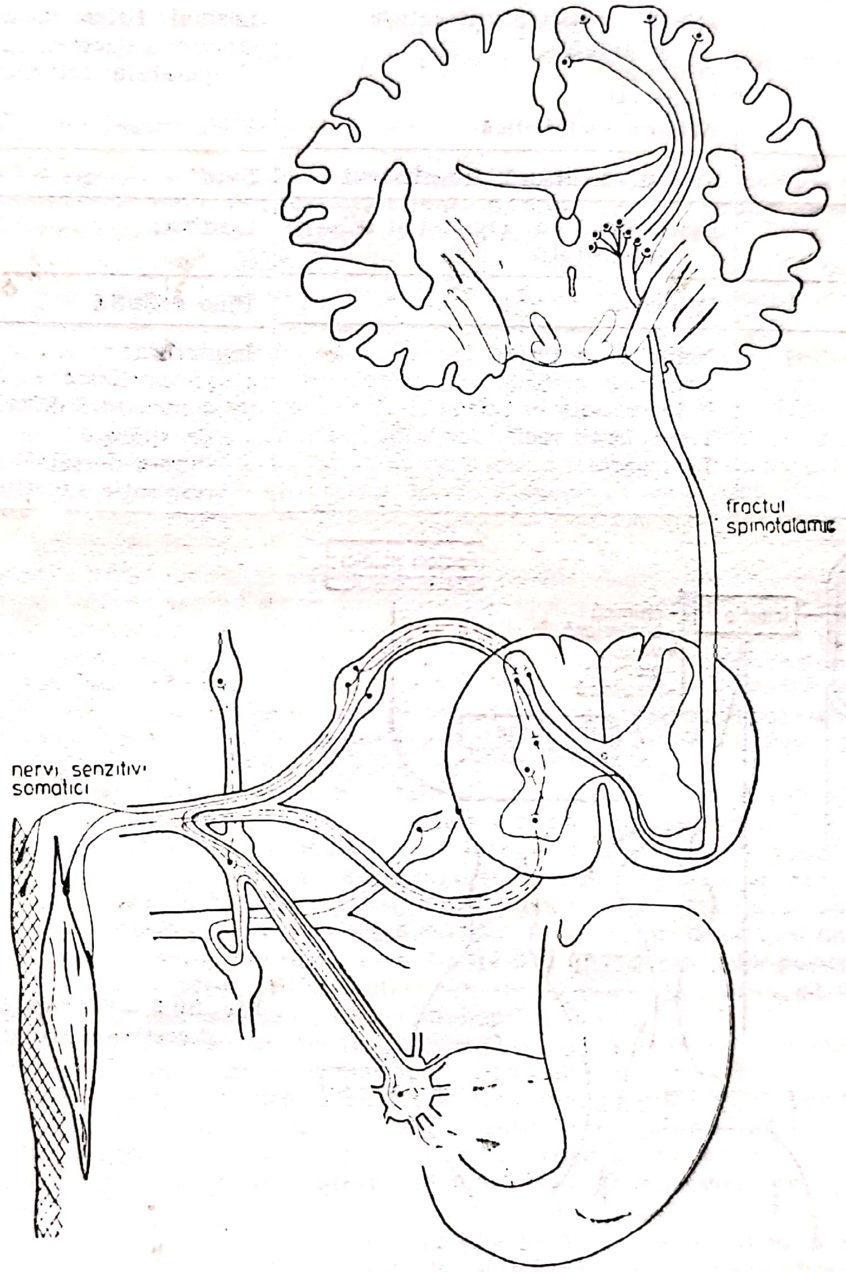


Fig. 39.2. — Calea sensibilităţii dureroase viscerale, vezi text.

— iritaţia chimică, bacteriană, virală, alergică sau mecanică a mucoasei tubului digestiv şi factorii psihoemoţionali care produc hiperperistaltism, hipertonie sau spasm ;

— ischemia pură, sau spasmul care se însoţeşte frecvent de ischemie ;

— leziunile organice ale tubului digestiv sau ale organelor vecine.

Tabelul 39.1

Caracterele durerii viscerale
(după Dumitrașcu, 1983)

	Durerea viscerală	Durerea somatică
Stimulii	Hipoxia musculaturii netede viscerale Distensia Contracția Acidoza metabolică	Leziuni fizice și chimice ale seroasei parietale, mezenterului și aparatului retroperitoneal
Caracterul	Colicativă, arsură, transfixiant	Surd
Evoluția	Discontinuă cu creșteri și scăderi a intensității	Continuă
Localizare	Difuză	Bine definită
Simptome însoțitoare	Neliniște motorie Greață Paloare Transpirații reci Tahicardie	Imobilitate După localizare: contractură difuză de apărare durere dorsală respirație superficială

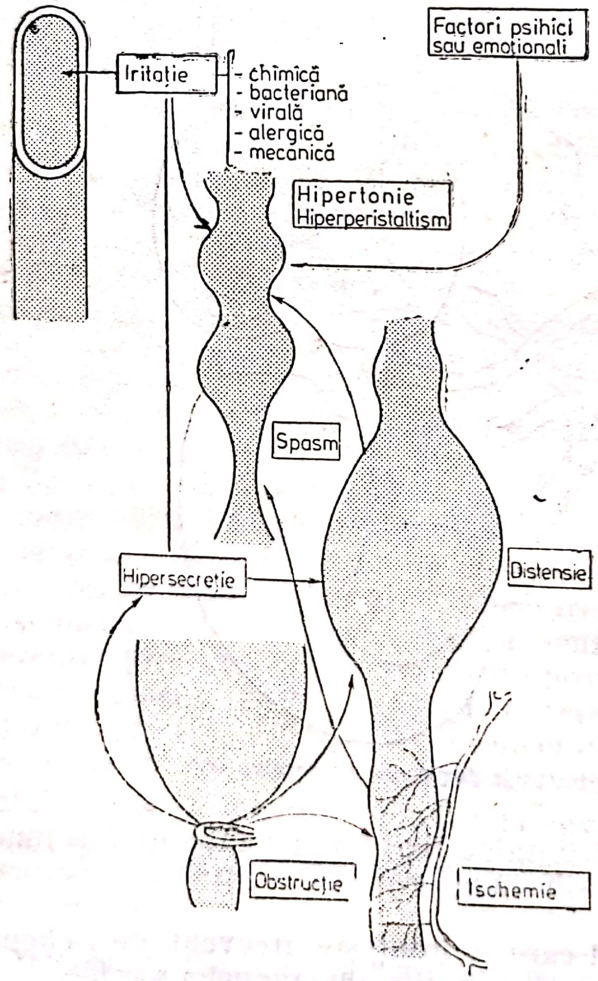

Factori psihici sau emoționali
Iritație
- chimică
- bacteriană
- virală
- alergică
- mecanică
Hipertonie
Hiperperistaltism
Spasm
Hipersecreție
Distensie
Obstrucție
Ischemie

Fig. 39.3. — Cauzele durerii digestive viscerale.

În schimb contracţiile sau relaxările normale ale organelor cavitare nu reprezintă stimuli dolorigeni, întrucît nu depăşesc pragul limită de stimulare a sensibilităţii dureroase. Ele pot totuşi deveni algogene atunci cînd irigaţia sanguină a viscerului în cauză devine deficitară.

Intensitatea durerii cu punct de plecare digestiv variază foarte mult, de la jenă pînă la durerea intensă, lancinantă, sfîşietoare. În anumite condiţii (de exemplu în ocluzie) durerea, prin intensitatea ei, declanşează mecanisme reacţionale complexe care pot evolua spre şoc.

Mecanismul durerii digestive

Începînd din treimea medie sau inferioară a esofagului şi pînă la ampula rectală, tubul digestiv este aproape total lipsitde sensibilitate la acţiunea excitanţilor obişnuiţi, sensibilitatea sa fiind extrem de redusă în comparaţie cu cea a peritoneului.

Inervaţia tubului digestiv este asigurată de simpatic (ramuri din plexul celiac) şi parasimpatic (ramuri din nervul vag şi parasimpaticul sacrat). Nervii simpatici şi parasimpatici, ajungînd la stratul subseros, formează plexul Sabadaş, mai bine reprezentat în segmentele esofagial şi rectal. De aici pornesc filetele care fac legătura cu sistemul nervos intrinsec din plexul Auerbach (mienteric) şi respectiv Meissner (submucos). La acest nivel sînt prezenţi microganglioni formaţi din celule neurenale şi gliale. În afara acestor plexuri nervoase se mai descriu şi mici conglomerate de neuroni (probabil cu funcţie secretagogă şi/sau senzitivă) situate mai ales în submucoasă. Ar fi vorba de terminaţii nervoase senzitive care constituie, foarte probabil, veriga iniţială a aferenţelor durerii viscerale de cauză digestivă. Această formă de durere este difuză, imprecis delimitată şi localizată cu iradieri uneori la distanţe mari (durere viscerală proiectată).

Densitatea foarte redusă a formaţiunilor neuronale organizate în plexuri intramurale, cu funcţii senzoriale, ar explica de ce durerea declanşată de stimularea lor (distensie, spasm, ischemie, iritaţie, contractură) este difuză şi imprecis localizată. Impreciziunea delimitării şi localizării durerii de origine digestivă mai poate fi explicată şi prin modul particular de transmitere a impulsurilor declanşate de stimularea terminaţiilor nervoase senzitive cu funcţie algoreceptoare. Într-adevăr, de la nivelul segmentului destins, ischemiat, contracturat etc., impulsurile algogene sînt conduse la măduva spinării prin aferenţe vegetative, în primul rînd simpatice (fac excepţie esofagul şi segmentele terminale ale tubului digestiv).

Aceste aferenţe nu fac sinapsă în „staţiile" obişnuite vegetative ; prima lor sinapsă se face în ganglionii spinali (nervul splanhic, pelvin sau frenic). De aici ajung la măduvă şi, prin ramurile comunicante, fac o a doua sinapsă la nivelul deutoneurorononilor din coarnele posterioare ale măduvei spinării (există şi aferenţe care, prin nervul vag, ajung direct la trunchiul cerebral). Cea mai mare parte a deutoneuronilor primesc aferenţe somestezice, şi numai un număr redus primesc atît aferenţe somestezice, cît şi viscerosenzitive. Deci, vehicularea spre fasciculul spinotalamic a impulsurilor viscerosenzitive este limitată la nivelul coarnelor posterioare ale măduvei spinării. De la acest nivel, atît aferenţele somestezice (mai numeroase), cît şi cele viscerosenzitive (mai reduse), urmează calea fasciculului spinotalamic.

Dar numărul de aferenţe care converg spre măduva spinării, raportat la numărul de axoni ai fasciculului spinotalamic este mult mai mare ; decalajul reduce şi mai mult numărul de impulsuri algogene cu punct de plecare digestiv care ajung pe calea fasciculului spinotalamic la scoarţa emisferelor cerebrale, fie direct pe calea sensibilităţii specifice talamocorticale, fie indirect prin intermediul căii nespecifice a sistemului reticular activator ascendent (fig. 39.2).

Această dispoziţie reprezintă substratul morfologic al impreciziei recepţiei dureroase digestive şi al localizării ei.

Imprecizia percepţiei dureroase digestive şi a localizării ei se datoreşte şi capacităţii, relativ reduse, de analiză corticală a impulsurilor nociceptive plecate de la nivelul tubului digestiv.

De precizat că analiza impulsurilor algogene de origină digestivă se realizează concomitent cu informaţiile transmise şi de la ceilalţi analizatori (vizual, statochinetic etc.). Mai exact, analiza stimulilor algogeni de origină somatică se realizează pe fondul unei largi experienţe cîştigată în cursul vieţii individuale. Aceasta înseamnă că lipsa de experienţă în analiza stimulilor algogeni de origină viscerală, justifică imperfecţiunea percepţiei durerii digestive, a localizării şi discriminării ei, ca şi proiectarea ei la nivelul unor zone de sensibilitate „cu experienţă'' în acest domeniu (tegumente, cicatrici etc.). De reţinut deci că analiza stimulilor algogeni de origină somatică se elaborează pe baza unei largi experienţe cîştigată în cursul vieţii individuale ; lipsa experienţei generează imperfecţiunea percepţiei durerii digestive, a localizării şi discriminării ei, căci proiectarea ei se face, prefereţial, la nivelul unor zone de sensibilitate crescută, mai ales tactilă (tegumente, cicatrici etc.).

Contractura musculară

Stimulii viscerosenzitivi care ajung la măduva spinării pot declanşa, prin reflexe medulare, contractura unor grupe musculare (scheletice); contractura acestora este deci secundară durerii viscerale. La rîndul ei, contractura poate genera stimuli algogeni ; intensitatea durerii declanşată de aceşti stimuli o poate depăşi pe cea a durerii viscerale care a generat-o şi cu care se poate cumula. Înseamnă că durerea datorită contracturii musculare, cumulată cu durerea viscerală propriu zisă şi cu cea viscerală referită la un anumit dermatomer, poate îmbrăca aspecte care să ridice probleme dificile de diagnostic diferenţial :

— în multe cazuri, durerea produsă de contractură poate persista ore sau chiar zile după încetarea durerii digestive care a declanşat-o ;

— cînd procesul care declanşează durerea digestivă interesează şi peretele abdominal (peritoneul), contractura este mai accentuară, deci şi durerea prin reflex parieto-parietal ;

— prin reflexe viscero-somatice şi viscero-viscerale, care se închid la nivelul măduvei, se realizează o serie de fenomene conexe : hiperestezie cutanată, hipersensibilitate profundă, reflexe vasomotorii, pilomotorii etc.

Senzaţia de plenitudine

Aceasta este declanşată de distensia esofagului sau a stomacului hiperemiat. Cînd distensia interesează cele două treimi superioare ale esofagului, senzaţia de plenitudine se însoţeşte de arsură şi regurgitaţie acidă.

Pirozisul

Pirozisul * ocupă un loc aparte în cadrul tulburărilor de sensibilitate ale esofagului. El se caracterizează prin senzaţia de arsură care începe în epigastru, urcă retrosternal şi este condiţionată de refluxul conţinutului lichid al stomacului în porţiunea inferioară a esofagului.

Această senzaţie nu depinde obligatoriu de pH sucului gastric; apare şi în absenţa acidului clorhidric liber din sucul gastric. Pirozisul poate fi reprodus şi prin introducerea în stomac a unor soluţii de NaOH.

Apariţia lui este favorizată de tulburarea motilităţii cardiei şi este determinată, cel puţin în aparenţă, de presiunea exercitată prin pătrunderea rapidă a unei cantităţi mari de lichid gastric în esofagul inferior.

---

* De la grecescul pir = foc.

După unii, pirozisul este condiţionat de sensibilitatea exagerată a esofagului, combinată cu tulburări de motilitate, după alţii, regurgitarea lichidelor din stomac stimulează esofagul care se contractă spastic. Acest fenomen pare a fi factorul determinant al pirozisului. El poate fi reprodus la persoanele sănătoase prin distensia treimii inferioare a esofagului sau prin introducerea de acid, apă rece sau conţinut gastric în segmentul cardial al esofagului.

Este vorba de condiţii care, create artificial, generează spasmul esofagului în regiunea destinsă sau în cea de contact cu lichidele introduse, însoţit de mişcări antiperistaltice deasupra zonei spasmului. Înseamnă că senzaţia de arsură (pirozisul) nu porneşte de la stomac.

Greaţa

Greaţa este o senzaţie greu de definit şi de descris. Localizată în spatele laringelui sau al epigastrului, ea produce, uneori, necesitatea imperioasă de vomă (există şi vărsătură fără greaţă). Senzaţia de greaţă este deseori însoţită de o serie de manifestări vasomotorii şi vegetative: slăbiciune, ameţeli, salivaţie, sudoraţie, cefalee, tahicardie, hipotensiune, răcirea extremităţilor etc. Ea poate fi declanşată prin exercitarea unei presiuni crescute asupra pereţilor stomacului şi duodenului, sau prin distensia segmentului distal al esofagului. După declanşare, greaţa este totdeauna însoţită de inhibiţia activităţii motorii şi secretorii a stomacului, de paloarea mucoasei gastrice şi uneori de hipersecreţie de mucus.

Mecanismul senzaţiei de greaţă este încă obscur. Se ştie că:

— după trecerea unei unde peristaltice, care micşorează presiunea exercitată asupra fibrelor nervoase din pereţii esofagului, senzaţia de greaţă se reduce;

— la oameni, mirosurile care declanşează senzaţia de greaţă determină coborîrea cu 2–3 laturi de deget marginea inferioară a stomacului, ca urmare a relaxării bruşte a musculaturii abdominale; coborîrea, tracţionînd esofagul şi stomacul, tracţionează şi fibrele nervoase care ar declanşa senzaţia de greaţă. S-ar putea să fie vorba de acelaşi stimul care produce durerea viscerală, dar de intensitate mai redusă.

Forme patogenice

Greaţa neuropsihică este întîlnită în hipertensiunea intracraniană: comoţii, HTA, tumori, abcese, embolii, hemoragii cerebrale, meningite, hidrocefalee, tromboflebita sinusului lateral, migrene etc. La nevrotici şi psihici, greaţa coexistă cu inhibiţia capacităţii funcţionale a tractului gastrointestinal; ambele manifestări dispar după lobectomie prefrontală.

La femei, ca o consecinţă a creşterii excitabilităţii generale condiţionate de oboseală, nelinişte, solicitări deosebite a analizorilor, apare greaţă de natură centrală, neurogenă;

Greaţa reflexă poate să apară prin excitarea bazei limbii, a glotei, traheei, bronhiilor, pleurei etc., în leziunile organelor abdominale prin reflexe viscero-viscerale: apendicită, enterocolită, salpingită, colecistită, hepatită, pancreatită, colică hepatică, renală etc.

Greaţa toxică poate fi indusă prin substanţe exogene sau endogene; primele ajung în sînge prin căile respiratorii (oxidul de carbon), pe cale digestivă (digitala, chinina, salicilatul de sodiu) sau parenteral (morfina, pantoponul etc.)

Substanțele toxice endogene generatoare de greață apar în diabet, arsuri întinse, sarcină, uremie etc. În gastrită și cancer gastric, greața este declanșată de substanțele generate de metabolismul celular viciat.

Ambele categorii de substanțe toxice acționează pe două căi : direct („automat'') asupra creierului, regiunii hipotalamice și bulbului ; indirect, asupra mucoasei gastrice, la nivelul căreia excită terminațiile nervoase senzitive. Impulsurile pornesc apoi, pe căile aferente vagale sau simpatice, spre centrii nervoși superiori. Există substanțe toxice a căror acțiune se realizează pe ambele căi.

Greața metabolică însoțește hipovitaminozele grave și îndeosebi pe cele din grupul B. De exemplu în hipo/avitaminoza B apar fenomene dispeptice asociate cu insuficiența secretorie și motorie a stomacului ; fenomenele dispar după administrarea tiaminei.

Greața endocrină se întîlnește în boala Addison și în hipofuncția tiroidiană : scade apetitul și apare senzația de greață, însoțită de tulburarea activității motorii a stomacului.

Greața motorie sau „răul de mișcare'' se referă la răul de mare, de altitudine, de tren etc. Ea se însoțește de anorexie, hiperventilație, sudorație, cefalee, vărsături. Sindromul este declanșat de efectul accelerației liniare orizontale, verticale sau unghiulare, asupra vestibulului membranos, aparatului membranos, aparatului otolitic și canalelor semicirculare. Impulsurile de la labirintul excitat ajung, prin nervul vestibular, la hipotalamus ; de aici ele inhibă secundar activitatea motorie-secretorie a stomacului și eventual excită centrul vărsăturii și ceilalți centri vegetativi care determină răul de mișcare. Nervul vestibular reprezintă aferența pentru greața reflexă. Deși excitația vestibulului reprezintă factorul principal de declanșare a fenomenului de greață motorie, un rol revine și senzațiilor vizuale, olfactive, a celor plecate de la nivelul tubului digestiv etc.

Componenta endocrino-umorală

Noțiuni de fiziologie

Componenta endocrină poate fi considerată un fel de „mediator'' ; prin intermediul ei, eferențele vagale, în afară sau pe lîngă neurotransmițători *, își exercită acțiunea asupra organului efector. Este vorba de acțiunile exercitate de hormonii polipeptici secretați de celulele endocrine diseminate de-alungul tubului digestiv. Dealtfel, de multe ori, din punct de vedere funcțional, este imposibil de stabilit limitele între acțiunea neurotransmițătorilor și cea a hormonilor digestivi. În ciuda acestor impedimente, în literatura de specialitate se vorbește din ce în ce mai des de un adevărat sistem endocrin digestiv (gastro-entero-pancreatic) (tabelul 39.II). El este format din diverse tipuri de celule specializate ** răspîn-

---

* Aceasta nu explică particularitățile de structură biochimică, de sediul sintezei, loc de acțiune și semnificație biologică a neurotransmițătorilor.

** Se descriu peste 16 asemenea tipuri de celule de origină neuro-ectodermică (vezi și Cap. 13, vol. I).

Tabelul 39,II

Hormoni și polipeptide gastrointestinale

Nume	Loc de formare	Tip de celule producătoare	Acțiuni (stimulează)
1	2	3	4
Hormoni			
Gastrina	Antru, duoden, neuroni cerebrali și vagali	G	— Secreția gastrică — Sfincterul esofagian și muculatura netedă — Secreția de H_2O și electroliți în stomac, intestin și pancreas — Eliberarea de insulină și calcitonină — Acțiune trofică asupra mucoasei gastrointestinale și pancreasului — Contracția veziculei biliare
Colecistokinina (pancreozimina)	Duoden, jejun, neuroni cerebrali	I	— Secreția de enzime pancreatice — Contracția veziculei biliare
Secretina	Duoden	S	— Eliberarea și acțiunea gastrinei — Colereza
Polipeptidul insulinotropic gastric (GIP)	Duoden	K	— Motilitatea gastrică — Eliberarea de insulină
Polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP)	Intestin subțire și colon	H	— Vasodilatația și creșterea circulației în teritoriul splanhnic — Secreția gastrică acidă — Secreția pancreatică și intestinală apoasă
Glucagon gastric	Reg. fundică duoden	A_g	— Secreția gastrică acidă — Peristaltica intestinală
Enterogastrină	Intestin	E	Acțiune similară cu a gastrinei
Motilina	Intestin	EC_2	— Motilitatea intestinală — Evacuarea și motilitatea gastrică — Insulinotrotropă
Factori hormonali polipeptidici („candidați la hormon")			
Cholon antral	Antru		Secreție gastrică acidă
Bulbogastron	Duoden		Idem
Enterogastron	Duoden		Evacuarea gastrică (?)

Tabelul 39.II (continuare)

1	2	3	4
Duocrinina	Duoden		Secreția glandelor Brunner
Chimodenina	Duoden		Secreția de chemotripsinogen
Enterocrinina	Intesti		Secreția intestinală
Vilikinina	Intestin		Motilitatea vilozităților intestinale
Ceruleina	Intestin		Secreția gastrică
Enteroxinitrina	Intestin	D	— Motilitatea colecistului — Secreția gastrică
Bombesina	Intestin	H	— Secreția gastrică — Secreția pancreatică
Somatostatina (hormon hipotalamic)	Stomac Intestin	D	— Secreția gastrică — Eliberare de hormoni pancreatici (inhibă)
Encefalina	Intestin		— Secreția gastrică — Motilitatea gastrică — Glicemie — Glucagon
Polipeptidul pancreatic uman (PP)	pancreas	E	— Secreția gastrică — Secreția pancreatică — Motilitatea intestinală
Vagogastron	Celule n. vag		—
Substanța P	Stomac Intestin	H	

dite în stomac, duoden, intestin, pancreas, în neuroni situați în tubul digestiv și în substanța cerebrală, care secretă hormoni și factori hormonali polipeptici (tabelul 39.III și 39.IV). Parte din aceste celule au fost integrate în sistemul APUD *(amine precursor uptake and decarboxilation)* care are capacitatea de a fixa și decarboxila aminoacizii precursori ai aminelor active * la nivelul tubului digestiv. Majoritatea sînt dispersate între celulele epiteliale ale mucoasei gastrice intestinale, mai ales în zona criptelor (Lieberkuhn) și apendice ; acțiunea lor poate fi de tip receptor secretor sau paracrinic. Semnalul de eliberare a lor este dat de ingestia și prezența alimentelor în tubul digestiv.

În funcție de sediul și modul de eliberare a secrețiilor, celulele și hormonii aparținînd sistemului endocrin digestiv, au fost împărțite/împărțiți în (tabelul 39.V) :

— celule „deschise" situate în mucoasa tubului digestiv, care pot fi stimulate pe cale luminală (exocrină), pe cale sanguină (endocrină) și pe cale intercelulară (paracrină) ;

---

* În granulele acestor celule endocrine au fost identificate și unele amine ca dopamina, serotonina, histamina.

Tabelul 39.III

Diviziunea periferică a sistemului neuroendocrin difuz

Tip celular		Peptide produse	Amine produse
Pancreas	B, A	Insulină, Glucagon	5-hidroxitriptamină
	D, D$_2$(F)	Somatostatină, PP	Dopamină
Stomac	G	Gastrină, Encefaline, ACTH	—
	AL	Glucagon	—
	EC$_1$	Substanță P	5-hidroxitriptamină
	ECL	—	Histamină
	D	Somatostatină	—
Intestin	EC$_1$	Substanță P	5-hidroxitriptamină Melatonină
	EC$_2$(M)	Motilina	—
	L, S	Glicentină, Secretină	
	L, D$_1$(P)	CCK (Bombesină)	—
	D, K	Somatostatină, GIP	—
	N	Neurotensină	—
	H	VIP	—
Plămîn	K(Feyrter)	Bombesină	—
Paratiroide	Cel. principale	Paratirină	—
Adrenomedulare	E, NE	—	Epinefrină, norepinefrină
Simpatic	Ganglion	VIP	Norepinefrină
	SIF	—	Dopamină, norepinefrină
Corpuscul carotidian	Tip I	—	Dopamină, norepinefrină
Melanoblast/cit		—	Promelanină
Tiroidă/ultimobrahial	C	Calcitonină, Somatostatină	5-hidroxitriptamină
Tractul urogenital	EC	?	—
	U	?	—

Tabelul 39.IV

Diviziunea centrală a sistemului neuroendocrin difuz

Tip celular	Peptide produse	Amine produse
Pineal	Argininvasotocină, Lutropin releasing hormone	Melatonină 5-hidroxitriptamină
Hipotalamic parvocelular	Releasing factors, inhibitory factors	Dopamină Norepinefrină 5-hidroxitriptamină
Hipotalamic magnocelular	Argininvasopresină, Argininvasotocină	
Pituitar pars distalis	FSH, LH, TSH GH, PRL, ACTH MSH, β-LPH β-Endorfină Gastrină, Calcitonină	Dopamină Norepinefrină 5-hidroxitriptamină Histamină (Tiramină)
Pituitar pars intermedia	ACTH, MSH β-LPH β-Endorfină, Calcitonină	

Tabelul 39.V

Mecanismele de acțiune ale hormonilor gastro-entero-pancreatici

Peptid	Endocrin	Hemocrin	Neurocrin	Neuro-endocrin	Paracrin
Insulină	+	+	—	—	+
Secretină	+	+	—	—	?
Glucagon	+	+	—	—	+
GLI	—	+	—	—	?
VIP	?	?	+	+	?
GIP	+	+	—	—	?
CCK	?	?	+	—	+
Gastrină	+	+	+	?	?
Motilină	?	+	—	—	?
Somatostatină	?	?	+	?	+
Substanță P	?	?	+	+	+
Polipeptidul pancreatic	?	+	—	—	+
Bombesină	?	+	+	?	?
Chimodenină	?	?	?	?	?
Encefalină	?	?	+	?	+
Neurotensină	?	+	+	?	?
Pancreoton	?	?	?	?	?
TRH	?	?	?	?	?
ACTH	?	?	?	?	?
Prolactină	?	?	?	?	?

— celulele „închise” (de tipul celulelor Langerhans) care pot fi stimulate luminal, dar nu-și varsă secreția în lumenul tubului digestiv, ci în sînge.

În afară de hormonii polipeptidici, dar aparținînd tot sistemului endocrin digestiv, sînt așa numiții „candidați de hormoni” unii cu acțiune precizată, alții cu acțiuni neprecizate sau în curs de precizare (tabelul 39.II). În plus, în sistemul endocrin digestiv trebuie incluși atît insulina cît și glucagonul care reglează predominent metabolismul glucidic, influențînd atît secreția cît și motilitatea stomacului și intestinului.

De reținut că:

— majoritatea celulelor intestinale producătoare de hormoni sînt de tip „receptor-secretor”;

— eliberarea de hormoni digestivi este indusă prin stimuli chimici, biochimici și mecanici din cavitatea bucală și lumenul gastro-intestinal;

— unii hormoni din această categorie sînt situați și în afara sistemului digestiv-absorbtiv (tabelul 39.V). De exemplu:

— gastrina, prezentă în celulele endocrine din antrul gastric și duoden (gastrina endogenă), este prezentă în plus atît în celulele nervului vag cît și în cele cerebrale;

— colecistokinina prezentă în celulele endocrine jejunale a fost găsită în concentrații mari și în creier;

— în tubul digestiv și pancreas au fost identificați hormoni peptici prezenți și în alte organe (creier, hipofiză, placentă): somatostatină, TRH, ACTH, neurotensină, substanța P etc.;

— existența de interrelații complexe între sistemul endocrin peptidergic și sistemul nervos vegetativ colinergic și adrenergic; participarea lor la reglarea funcțiilor gastrointestinale semnifică posibilitatea suplinirii unuia de către celălalt, în cazul unor deficite funcționale. De exemplu : la unii bolnavi suferind de diabet cu neuropatie vagală (așa numita autovagotomie) nivelul seric al gastrinei este de 2—3 ori mai mare decît cel normal.

Există și cercetări care par a diferenția două categorii de hormoni digestivi (tabelul 39.VI) :

— hormonii liberatori ai unor alți hormoni — incretine. De exemplu chimodenina produsă de intestin stimulează eliberarea de chimotripsinogen pancreatic, GIP stimulează secreția de insulină.

— hormoni reglatori ce intervin direct în anumite procese digestive.

Asupra secreției endocrine pancreatice și-ar exercita acțiunea reglatoare un ax entero-insular, adevărat sistem complex care cuprinde, pe de o parte, factori endocrini de tip incretinic (factori duodenali care stimulează secreția internă a pancreasului, tip GIP) și, pe de altă parte, neurotransmițători.

Noțiuni de fiziopatologie a sistemului endocrin digestiv

Majoritatea tumorilor endocrine ale tubului gastrointestinal au ca punct de plecare celulele sistemului APUD pancreatice care derivă din creasta neurală și pe care, părăsind-o, populează arborele bronhic și tubul digestiv, în special pancreasul. La aceste nivele se specializează în producerea unor polipeptide cu proprietăți hormonale. Cantitatea lor este uneori augmentată de hipertrofia, hiperplazia sau metaplazia, tumorală, benignă sau malignă (tabelul 39.VII).

Sindromul Zollinger-Ellison. Afecțiunea a fost descrisă ca avînd punct de plecare în celulele G (alfa 2) insulare, secretoare în exces de gastrină. Sindromul este caracterizat prin hipergastremie cu hiperaciditate, la care se adaugă ulcere gastro-duodenale severe, atipice ca număr, localizare și dimensiuni, cu tendință de recidivă și diaree (datorită cantităților mari de lichid aduse în intestin de hipersecreția de suc gastric acid și suc duodenal alcalin), asociată sau nu cu steatoree. Cauza sindromului : hiperplazia celulelor G din mucoasa antropilorică, gastrinom sau tumoră secretantă de gastrină ale celulelor G pancreatice.

60 % din gastrinoame sînt maligne și se manifestă prin hiperaciditate masivă, ulcere gastro-duodenale ; 3 % se manifestă prin diaree cu steatoree datorită atît inactivării lipazei pancreatice, cît și precipitării acizilor grași în mediu duodenal acid.

Gastrinomul poate secreta și alți hormoni, iar în alte împrejurări patologice (de exemplu gastrita atrofică) stimulează secreția în exces a gastrinei.

Hipergastrinemia accelerează evacuarea stomacului și produce hipersecreția gastrică, atît prin stimularea maximală a celulelor parietale, cît și prin creșterea masei de celule parietale (MCP) ; celulele principale (care secretă pepsinogen) sînt mai puțin sensibile la acțiunea gastrinei.

Hipergastrinemia apare și prin infecție cu *helicobacter pylori*, germen care inhibă și celulele D (somatostatin-secretante) (Yamada, 1993).

Patologia VIP. Polipeptidul intestinal vasoactiv este secretat de celulele H insulare ; proliferarea lor cu caracter tumoral se manifestă prin leziuni ganglio-neuro-blastomatoase și simptome predominent pan-

Tabelul 39.VI

Caracteristicile unor hormoni gastrointestinali (sursa : Pereţianu, 1992)

Hormonul	Structura	Sediul	Rol	Patologie
Gastrina	—17 aa, 2100 daltoni —34 aa (dimer, *big*)	Celule antrale Celulele G pancreatice Duodenul proximal	— Complex, în digestie — Stimulează secreţiile gastrice şi motilitatea gastrică	— Hipergastrinemie, în: Gastrinom = sindrom Zollinger-Ellison (gastrina = 1000 pg/ml) Hiperplazia celulelor antrale (prin H. pylori?) Obstrucţie gastrică Exces de alimente bogate în peptide şi aminoacizi APUD-om MEN I Hipertiroidism, feocromocitom Insuficienţă renală
Secretina	27 aa, 3700 daltoni	Celule S duodenale	— Stimulează secreţiile pancreatice	— Scăzută în ulcer duodenal — Crescută în pancreatite, sindromul Zollinger-Ellison, hiperplazia mucoasei intestinale
Colecistochinina	33aa, 3900 daltoni	Celulele I duodenale şi jejunale	— Stimulează secreţiile pancreasului exocrin şi contractilitatea colecistului — Este implicată în senzaţia de foame	— Crescută în pancreatită, boala celiacă, litiaza biliară, fibroza chistică
Bombesina	14 aa	Celulele H (fundice)	— Stimulează secreţiile endocrine şi exocrine ale pancreasului şi ale stomacului — Inhibă motilitatea gastrică	— Crescută în cancerul pulmonar cu celule mici şi în hipertensiunea arterială
GIP	43 aa	Celulele K	— Stimulează glucagonul ⇒ hiperglicemie precoce — Stimulează insulina (cu care este în feedback)	— Scăzut în diabetul zaharat — Crescut în obezitate, pancreatită cronică, ulcer duodenal
VIP	28 aa, 3381	Celulele H	— Vasodilatator — Stimulează secreţiile intestinului	— Asociat cu sindromul WDHA — Administrarea VIP poate duce la hiperglicemie, hipertermie, excitabilitate cerebrală — VIP-om (35 % malignitate)

Motilitina	22 aa	Celulele EC_2 jejunale	— Crește contracția musculaturii netede — Stimulează secreția gastrică — Acționează prin cGMP	— Asociat cu carcinoid (malabsorbție pancreatică)
Polipeptidul pancreatic	30 aa, 42000 daltoni	Celulele E pancreatice	— Glicogenolitic — Stimulează secreția gastrică și intestinală	— Crescut în diabetul zaharat și în insuficiența renală cronică prin hipocatabolizare — Crescut în PP-om
Ceruleina	9—10 aa, similar cu 8 aa terminali ai CCK	?	— Relaxant al sfincterului Oddi — Asemănătoare CCK pe colecist — Asemănătoare gastrinei pe stomac	?
Histidin-Izoleucin Peptid	VIP-like, diferă prin 2 aa (12,27)	Celule H	— VIP-similară pe tract digestiv — Nu are efecte hipotensive	?
Enteroglucagon	100 aa (include toți 29 aa ai glucagonul)	Celule EG (α_1)	? (stază colonică, jejunală, malabsorbție, hipertrofie viloasă în intestinul subțire)	Crescut în unele tumori (de exemplu, renale)
Gastrin-related Peptid	27 aa	?	Stimulează eliberarea de gastrină	?
Neurotensina	13 aa, 1692 daltoni	Celule N	Vasodilatație, crește permeabilitatea vasculară, hipotensiv, scade volumul plasmatic	Crescută în gastrinom și VIP-om Neurotensinom: reflux esofagian
Substanța P	10 aa(?)	Celule H	Neurotransmițător, mediază durerea și reacția termică	Scăzută în boala Hirschprung, crescută în carcinoid-om
CGRP	37 aa	?	Cel mai puternic vasodilatator cunoscut Rol de neurotransmițător	Calcitoninom: diaree (în post)

GIP = polipeptid insulinotrop glucozodependent (*Glucose-Dependent-Insulinotropic-Polypeptid*); VIP = polipeptid intestinal vasoactiv (*Vasoactive Intestinal Polypeptid*); aa = aminoacizi; VDHA = diaree apoasă, hipokalcemie, aclorhidrie (*Water Diarhea, Hypokaliemia, Achlorhydria*): CGRP = peptid dependent de gena ce codifică calcitonina (*Calcitonin Gene-related Peptid*); CCK = colecistokinina

Tabelul 39.VII

Principalele manifestări clinice în unele tumori pancreatice (modificat după Perețianu, 1992)

Tip de tumoră	Proporție	Sediu principal	Manifestări	Tumoră unică	Asociere MEN I în	prevalență	Malign	Curabil prin operație *per primam*
Insulinom	70–75 %	Pancreas 99 %	Hipoglicemie à jeune comă, confuzie, astenie	90 %	1–5 %	30 %	5–10 %	90 %
Glucagonom	1–2 %	Pancreas 95 %	Eritem migrator necrolitic, *rush*, anemie, scădere în greutate	70–100 %	5 %	50 %	60–80 %	?
Somatostatinom	<1 %	Pancreas/intestin	DM, malabsorbție, litiază biliară	?	?	?	majoritatea	?
VIP-om	1–4 %	Pancreas 85–90 % Ganglioneuroblastom 10–15 %	D-diaree apoasă H-hipokaliemie A-aclorhidre	60–100 %	5 %	50 %	40–60 %	33 %
PP-om	<1 %	Pancreas	? (există marker biochimic-PP*)	?	?	(crescută)	?	?
Gastrinom	20–25 %	Pancreas 80–85 % Stomac/Duoden 15–20 %	Ulcer peptic persistent/recidivant	30–60 %	10–25 %	50 %	50–90 %	20 %(?)
ACTH-om	<1 %	Bronhie 50 % Pancreas 10 %	Sindrom Cushing paraneoplazic				99–100 %	
Carcinoid-om	?	Intestin subțire 72 %; Ovar 12 %; Stomac 6 %; Colon 4 %; Pancreas 1 %; Apendice.	Atac de *flush* (80–95 %), diaree (80 %), hipotensiune, telangiectazii (25 %), crampe (50 %), leziuni cord dr. (10 %), edeme	?	?	?	2 % (apendice) 70 %–100 % pancreatic	?
Calcitoninom	?	?	Diaree, tranzit intestinal crescut	?	?	?	?	?
GHRH-om	1 caz						da	
ADH–om	1 caz			?	?	?	?	?
Neurotensinom	3 cazuri	?	Reflux esofagian				>99 %	
PTH-om	<1 %							
Nepeptidică	<5 %							

* Markerul biochimic polipeptid pancreatic este prezent în peste 50 % din tumorile pancreatice.
MEN 1 = *multiple endocrine neoplasia* = endocrinopatii multiple neoplazice.

creatice. În plus, la acestea se adaugă, pe de o parte, un sindrom de malabsorbţie şi, pe de altă parte, hipersecreţie gastrică, care explică diareea apoasă gastrogenă caracteristică.

Hipersecreţia de VIP este cauza sindromului Werner-Morrisson, caracterizat, în afară de diaree de tip coleriform, prin scăderea pînă la abolire a secreţiei de HCl (chiar aclorhidrie histamino-rezistentă).

Se descriu şi sindroame pseudo-Werner-Morrisson cauzate nu de hipersecreţia de VIP ci de hipersecreţia probabilă a altor hormoni intestinali încă neidentificaţi.

Există şi o patologie netumorală a VIP caracterizată prin :

— reducerea numărului nervilor VIP-ergici şi a conţinutului în VIP a unor sectoare ganglionare (Boala Chagas-Hirschprung) ;

— hiperplazia şi dezorganizarea nervilor VIP-ergici din peretele intestinal.

Patologia GIP. Polipeptidul gastroinhibitor GIP este un hormon care, la fel ca prostaglandina (PG E) şi toxina holerică, stimulează sinteza intestinală de adenilatciclază ; prin intermediul acesteia este crescută activitatea intracelulară a cAMP şi, deci, secreţia mucoasei intestinale. Consecinţa : perioade de diaree apoasă severă, cu pierderi masive de apă (pînă la 10 l/zi) şi de K^+ (pînă la 500 mmol/zi). S-a constatat că GIP este secretat sub influenţa glucozei, trigliceridelor sau a unor aminoacizi. El controlează descărcările de insulină şi prin intermediul acesteia ar putea contribui la alterarea metabolismului glucidic. GIP este astăzi numit *glucose insulinotropic peptide.*

Alţi **hormoni pancreatici** sînt implicaţi în patogenia unor boli cu expresie chimică diferită :

— *polipeptidul pancreatic (PP)* este foarte scăzut la bolnavii suferind de pancreatită cronică sau insuficienţa pancreasului exocrin ;

— *insulinomul*, cu punct de plecare celulele beta-insulare (90 % benign-adenom, 10 % malign-carcinom), evoluează în 85 % din cazuri cu manifestări de hiperinsulinism ;

— *glucagonomul* este o tumoră cu punct de plecare celulele alfa 2 insulare care secretă glucagon. În 25 % din cazuri glucagonomul face parte dintr-o poliadenomatoză endocrină, în care, la hiperglicemia caracteristică, se asociază simptome hipofizare şi/sau paratiroidiene (sindromul Wermer).

— *sindromul MEA* (Multiple Endocrine Adenomatosis) este caracterizat prin participarea endocrină multiplă (cel mai frecvent pancreas, paratiroidă, hipofiză, suprarenală) şi prin manifestări multiple şi polimorfe.

Pe lîngă hormonii polipeptidici, mucoasa gastro-intestinală elaborează o serie de **substanţe biologic active** :

Serotonina, care stimulează contracţia musculaturii gastrointestinale ; inhibă secreţia gastrică, exceptînd secreţia de mucus pe care o stimulează ; uneori inhibă motilitatea gastrică.

Proliferarea anormală a celulelor argentafine produce o formaţie tumorală, *carcinoidul* localizat în pancreas şi intestin. Acesta secretă în exces serotonină şi, respectiv, derivatul sau acidul 5 hidroxiindolacetic, eliminat în exces prin urină.

Histamina, sintetizată la nivelul mucoasei gastrice, se eliberează sub influența altor secretagogi (gastrină, acetilcolină). Ea stimulează puternic secreția gastrică și contractilitatea musculaturii tubului digestiv.

Prostaglandinele, și în special PGE, răspîndite în toate țesuturile digestive, au efecte antiulceroase. Ele joacă un rol important în sinteza componentelor stratului de mucus și mucoid care asigură funcția de barieră respectiv de citoprotecție, a mucoasei gastrice, împotriva agresiunii clorhidro-peptice. Mai exact, prostaglandinele intervin în menținerea echilibrului dintre sinteza glicoproteinelor și mucopolizaharidelor și, mai ales, a ratei lor de catabolizare. În această ordine de idei, este demonstrat că blocarea degradării prostaglandinelor accentuează potențialul de apărare al mucoasei gastrice împotriva agresiunii clorhidropeptice.

MECANISMELE DE PROTECȚIE A SISTEMULUI DIGESTIV ABSORBTIV

Mucoasa digestivă a cărei finalitate este de a participa la asigurarea schimburilor organismului cu ambianța, reprezintă o suprafață imensă la nivelul căreia conflictele potențiale sînt foarte numeroase. Începînd cu aportul rației alimentare și terminînd cu defecația, mucoasa este supusă în toate etapele digestiei la conflicte potențiale chimice, biochimice și biologice, cu sau fără proprietăți antigenice. Ele nu devin reale din cauza unei „mantale" de protecție cu proprietăți mecanice, chimice și imunologice; caracteristicile ei morfofuncționale exclud:
- absorbția substanțelor chimice și biologice neasimilate sau neasimilabile, favorizînd eliminarea lor odată cu materiile fecale;
- reacțiile violente care ar rezulta din activarea complementului sau din degradarea mastocitelor;
- acțiunea vătămătoare a agenților etiologici lipsiți de proprietăți antigenice și „recunoașterea" celor cu proprietăți antigenice, opunîndu-se accidentelor alergice digestive și alimentare sau factorilor care favorizează apariția lor.

Mecanisme fizice, chimice și biochimice

Noțiuni de fiziologie

Acțiunea protectoare a mecanismelor fizice, chimice și biologice începe încă din cavitatea bucală. Ea este reprezentată de:
- epiteliul de acoperire, care, prin proprietățile sale mucosecretoare, contribuie la formarea unei pelicule de mucus. Aceasta, căptușind întreaga cavitate bucală, constituie o „manta de protecție" împotriva acțiunii vătămătoare a anumitor proprietăți fizice sau chimice ale alimentelor;
- acțiunea de spălare a cavității bucale pe care o îndeplinește saliva;
- lizozim și bactericidină cu proprietăți bacteriostatice.

Mecanisme de acest fel se continuă în stomac și sînt reprezentate, pe de o parte, de acțiunea bactericidă a sucului gastric acid și, pe de altă parte, de mucusul secretat de celulele glandelor fundice, glandelor pilorice, celulele cardiale și epiteliul de acoperire, care formează la suprafața mucoasei gastrice un strat dens, vîscos, aderent.

Actualmente se consideră că bariera mucoasă reprezintă *prima componentă a funcției de protecție a tubului digestiv.* Ea reglează ieșirea H^+ și HCO_3^- din glandele gastrice și, prin aceasta, asigură gradientul concentrației acide intraluminale și se opune efectului nociv al unor substanțe antiinflamatorii nesteroide (indometacin, aspirină etc.).

Mucusul este compus din micromolecule glicoproteice, proteine și mucopolizaharide care, pe de o parte, își mențin stabilitatea datorită forțelor electrostatice, chiar și în prezența enzimelor proteolitice și, pe de altă parte, constituie un sistem de macromolecule dispus sub formă de rețea, realizînd o structură terțiară și cuaternară complexă. Ochiurile rețelei sînt încărcate electronegativ și funcționează ca un schimbător de ioni. Acesta filtrează selectiv apa, electroliții și moleculele enzimatice, în dublu sens, atît dinspre mucoase spre lumen, cît și invers.

Pelicula de mucus, groasă de 0,5—2,5 µm, realizează o adevărată barieră biologică datorită proprietăților sale reologice (vîscozitate, coeziune și adeziune), conferite de structura complexă tridimensională a componenților săi. Această structură este dependentă de pH sucului gastric și, implicit, de forțele ionice ale electroliților din compoziția acestuia. Ea suferă o degradare lentă, rezultînd produși care inhibă proprietățile fizico-chimice, respectiv pe cele protectoare ale mucusului.

De precizat că :

— încărcătura negativă a rețelei de mucus este redusă de scăderea pH, scădere care duce la fragmentarea mucusului ce devine solubil ;
— la pH acid mucusul dizolvat este caracterizat printr-o proporție redusă de glicoproteine, de pe moleculele căreia se eliberează acid sialic ;
— la pH neutru mucusul se comportă ca un semigel ;
— comportamentul mucusului este asemănător cu funcția de glicocalix : îndeplinește atît rolul de izolator al mucoasei cît și pe cel de filtru selectiv pentru fluxul ionic și pentru substanțele organice.

Principalele mecanisme prin care mucusul își exercită funcția de barieră biologică sînt reprezentate de :

— adeziunea și coeziunea conferită de încărcătura electrică negativă a grupărilor carboxilice de pe resturile de acid neuraminic ale sucului solubil la pH acid ;
— formarea de complexe mucoproteine — acid clorhidric, prin care se previne retroresorbția de H^+ ;
— rezistența față de activitatea proteolitică a sucului datorită prezenței acidului neuraminic și a polizaharidelor sulfurate ;
— sub stratul de mucus secretat de celulele mucoase se află un strat de mucoid secretat de celulele situate la nivelul criptelor și gîtului glandelor gastrice ;
— mucusul conține componente neutre și acide, sulfomucine și sialomucine plus diferite glicoproteine și mucine acide carboxilante care conțin SO_4 (tabelul 39.VIII) ;
— la polul apical, celulele mucosecretorii ale mucoasei intestinale sînt acoperite cu microvili care se anastomozează cu formațiunile fibrilare (spiculi) constituite din mucopolizaharide ;

INV 137380

Tabelul 39. VIII

Clasificarea chimică a mucosubstanțelor gastrice și funcția lor biologică

Substanța	Compoziția chimică	Acțiune biologică
I. Mucopolizaharide acide (sulfamucine)	1. Condroitinsulfat 2. Heparină	1. Inhibitor de pepsină 2. Factorul clarifiant al plasmei și factorul lipotrop 3. Anticoagulante 4. Factori ce măresc virulența bacteriană
II. Glicoproteine	1. Neutre (fucomucine): Substanțe de grup sanguin 2. Acide (sialomucine): Acizi sialici	1. Antigenele de grup sanguin: A, B, (H) și L 2. Factor intrinsec 3. Factor histaminopexic 4. Gastrona

— stratul de mucus și cel mucoid (care diferă între ele prin conținutul lor în hexozamine și acid N-acetil neuraminic), împreună cu textura microvililor de la suprafața epiteliului de acoperire, formează bariera mucoasă care are (probabil) aceleași funcții de „unstirred layer" ca și cele ale structurilor asemănătoare de la suprafața luminală a intestinului subțire.

Cele două substanțe de bază, hexozaminele și acidul N-acetilneuraminic, activează, ca barieră cu proprietăți citoprotectoare, prin intermediul a două componente de bază din structura lor: acidul sialic și sulfatul heparan care conferă proprietăți electronegative barierei mucoase (tabelul 39.VIII).

În menținerea echilibrului dintre glicoproteinele și mucopolizaharidele implicate în funcția de barieră a mucoasei cu proprietăți citoprotectoare, un rol important revine prostaglandinelor intracelulare (PG). Acestea participă atît la sinteza substanțelor componente din stratul mucos și mucinoid (mucoid) care asigură funcția de barieră, cît și la rata lor de metabolizare. Blocarea catabolizării substanțelor componente din stratul mucos și mucoid crește potențialul de protecție a mucoasei.

La nivelul intestinului gros mucusul secretat de celulele glandelor Lieberkühn, mai sărac în mucopolizaharide sulfatate decît cel secretat de celulele caliciforme, îndeplinește, împreună cu epiteliul de acoperire, acelaș rol cu cel pe care-l îndeplinesc straturile asemănătoare existente la nivelul celorlalte etaje ale tubului digestiv.

A doua componentă implicată în *protecția mucoasei intestinale* situată sub pelicula de mucoid este reprezentată de calitatea epiteliului de acoperire și integritatea lui. Calitatea și integritatea acestuia sînt subordonate tot PG și în special PGE$_2$, care favorizează sinteza adenilat ciclazei (AdC), dependentă de dinamica intracelulară a cAMP: cu cît este mai crescută sinteza de AdC, cu atît mai intensă este degradarea ATP în cAMP; în special în zona fundică, antrală și duodenală a mucoasei cAMP are rol important în:

— sinteza și degradarea glicoproteinelor și a mucopolizaharidelor;

— asigurarea stabilității lizozomilor, stabilitate care previne eliberarea prin exocitoză a hidrolazelor și deci efectul lor nociv. În asigurarea stabili-

inv 137380

tății lizozomale rolul major îl are cAMP endogen din celulele oxintice. Acesta din urmă contribuie efectiv la asigurarea stabilității funcțiilor de apărare ale mucoasei gastro-intestinale.

La nivelul jejuno-ileonului celulele cu „platou striat" sînt sudate între ele prin complexe funcționale care includ zonele ocludens, urmate îndeaproape, pe partea superioară a interliniei celulare, de zonula aderens și macula aderens (sau densă). Ultima, desmozomii sau joncțiunea de coeziune, încheie complexul joncțional la partea superioară a spațiului intercelular, ce asigură un mare grad de adezivitate intercelulară;

A *treia componentă* implicată în mecanismul complex *de protecție a mucoasei gastrointestinale*, este reprezentată de circulația intragastrică și intraintestinală. Prin aportul de O_2 și glucoză se împiedică glucoliza anaerobiotică și consecința ei: acidoza locală intramucoasă. În acest domeniu, se știe că:

— în absența șunturilor arteriolo-venoase, arteriolele din submucoasa gastrică, prin ramificațiile sale, asigură irigația intramucoasă;

— acetilcolina și gastrina, favorizînd circulația arteriolară, contribuie la modelarea aportului local de O_2 și glucoză în funcție de necesități;

— un aport adecvat de O_2 în peretele gastrointestinal, asigurînd nivelul normal de sinteză a PG (prin intermediul peroxidazelor, a NAD și a stabilizării cantității de ATP), asigură troficitatea celulelor epiteliului gastro-intestinal și rezistența acestora la injurii;

— condițiile ce favorizează retrodifuziunea H^+ (distrugerea barierei de mucus, leziuni chimice ale mucoasei), facilitează vasodilatația intramucoasă cu caracter compensator care permite extragerea din circulație a excesului de hidrogen. Este o reacție adaptativ-compensatorie care împiedică lezarea mucoasei și submucoasei.

A patra componentă de protecție a mucoasei gastrointestinale este apa. Apa, rezultată din aport și din secrețiile intestinale, se depune în trei straturi suprapuse de-a lungul întregului tub digestiv. Straturile suprapuse de apă au mișcări independente în toate direcțiile, dirijate de forțe electrice, de unii ioni (OH^-, H^+, HCO_3^-, Cl^- etc.) și forțe osmotice intraluminale; fiecare strat conține soluții de continuitate. Acestea, prin deplasare în sensuri diferite a straturilor de apă, sînt acoperite periodic. Ar fi vorba (la figurat) de trei „straturi de site", fiecare strat deplasîndu-se în alt sens. Se creează astfel un sistem stratificat care, pe de o parte, permite dirijarea unor molecule alimentare către „marginea în perie" a enterocitelor (teoria „Unstirred layers of water") și, pe de altă parte, contribuie la împiedicarea aderării germenilor la mucoasa intestinală.

Noțiuni de fiziopatologie a mecanismelor fizice, chimice și biochimice de protecție a mucoasei digestive

Tulburări ale mecanismelor protectoare fizico-chimice pot apare la orice nivel al aparatului digestiv, de la cavitatea bucală, esofag, stomac, duoden, jejun, ileon, pînă la colon și rect.

În cadrul fiziopatologic descris, cel mai des este studiată relația tulburare a mecanismelor protectoare — patogenie a ulcerului gastric și duodenal, denumit în aceste condiții ulcer peptic, și a unor forme de enteropatii.

Ulcerul peptic

Se acceptă că leziunea ulceroasă rezultă din dezechilibrul dintre factorii de agresiune clorhidro-peptici şi rezistenţa peretelui gastroduodenal, reprezentată de citoprotecţia epiteliului de acoperire şi de tamponare a acidului prin secreţia de mucus şi de bicarbonaţi (tabelul 39.IX).

Tabelul 39.IX

Factori în patogenia ulcerului gastric şi duodenal

Factori agresivi

- Hiperaciditate şi activitate peptică crescută
  - feedback perturbat acid-gastrină
  - influenţe nervos centrale şi vagale
  - stază gastrică
  - histamină
  - gastrinom
- Noxe exogene
  - acid acetil salicilic
  - corticoizi
  - substanţe endogene citotoxice
  - acizi biliari
  - lecitină şi lisolecitină (în insuficienţa pilorică)
  - reflux duodeno-gastric
- Tulburări de motilitate cu evacuare gastrică normală

Factori de protecţie deficitari

- Irigaţie sanguină
- Bariera mucoasei
  - producerea de mucus
  - regenerare epitelială
  - kitt substanţă intercelulară
- Secreţia pancreatică de bicarbonaţi reglată prin secretină

Se acceptă de asemenea, că ulcerul duodenal implică creşterea agresiunii clorhidro-peptice (tabelul 39.X), iar cel gastric implică scăderea eficienţei mecanismelor de protecţie (tabelul 39.XI). Trebuie menţionat că în geneza

Tabelul 39.X

Defecte fiziopatologice la bolnavii cu ulcer duodenal *
(după Holt, 1985, Soll, 1989)

- Număr crescut de celule parietale
- Concentraţie crescută de pepsinogen-1
- Capacitate crescută de secreţie de acid şi pepsină
- „Impuls" crescut de secreţie de acid şi pepsină
- Sensibilitate crescută a celulelor parietale faţă de gastrină
- Inhibiţie scăzută a eliberării de gastrină şi a secreţiei de acid clorhidric indusă de acidul clorhidric
- Eliberare crescută de gastrină stimulată de alimentaţie
- Încărcătură duodenală cu acid şi pepsină crescută
- Rată crescută de evacuare gastrică
- Scăderea secreţiei de bicarbonat duodenal; prin proces infecţios cu *Campylobacter pylori*

* Niciunul din aceste defecte nu survin la toţi pacienţii cu ulcer duodenal. Defectele individuale survin la 20–50% din pacienţii cu ulcer duodenal. Unii pacienţi cu ulcer duodenal nu prezintă nici unul din aceste defecte; eventual ei au alte deficienţe probabil de rezistenţă mucoasă.

Tabelul 39.XI

Deficiențe fiziopatologice la pacienți cu ulcer gastric (nemedicamentos)
(după Holt, 1985)

- Presiune pilorică scăzută în repaus și ca răspuns la acid sau grăsime în duoden
- Reflux crescut al conținuturilor duodenale (bilă și lisolecitină) în stomac, care duce la difuziune retrogradă crescută a ionilor de hidrogen în interiorul mucoasei gastrice și gastrită superficială acută
- Gastrită atrofică cronică a mucoasei antrale integrale cu extensie variabilă în mucoasa secretoare de acid
- Producție descrescută a acidului, în paralel cu implicarea mucoasei secretante de acid în gastrita cronică atrofică.
- Apariția ulcerului gastric într-o zonă a stomacului implicată în gastrita cronică atrofică

oricărui ulcer peptic (gastric sau duodenal) este indispensabil un anumit grad de aciditate ; în absența ei nu există ulcer *(no acid, no ulcer)*.

Ineficiența mecanismelor de protecție reflectă :

— scăderea cantitativă a unor substanțe din structura mucusului gastric, în primul rînd a glicoproteinelor și mucopolizaharidelor.

— alternarea calitativă a componentelor structurale din compoziția mucusului și a stratului mucoid, care permite H^+ * să retrodifuzeze în spațiile dintre celulele epiteliului de înveliș, în zonele cu capacitate de apărare mai reduse.

În aceste zone, retrodifuziunea H^+ favorizează degradarea lizozimilor, eliberînd rapid hidrolazele în regiunile „fragile'' ale mucoasei gastroduodenale. Ele conduc la apariția ulcerației în următoarea secvență : hiperemie → edem → distrugerea epiteliului de înveliș din zona respectivă.

Actualmente se știe că dereglarea funcției de citoprotecție, în special în citopatogenia ulcerului gastric, este consecința :

— deficienței în sinteza locală (celulară) a PG din esterul acidului arahidonic. Consecința : diminuarea sintezei de glicoproteine și mucopolizaharide care, făcînd parte din structura de membrană, determină slăbirea joncțiunilor intercelulare gastrice și duodenale. Aceste joncțiuni sînt mai vulnerabile în zonele nesecretante de HCl și pepsină (mica curbură gastrică și bulbul duodenal) ;

— deteriorarea echilibrului dintre cantitatea locală de PG (mai ales PGE_2), glicosamine, mucopolizaharide și stabilitatea lizozomilor din celulele mucoasei gastrice și duodenale, genetic predeterminate, sau produse de unele injurii repetate, chimice (antireumatice, aspirină, tuberculostatice etc.), alcool, ale mucoasei gastrice. Acestea permit eliberarea de numeroase hidrolaze cu dublu efect, citoliza celulelor mucoasei gastroduodenale din zonele cu defecte și exocitoza hidrolazelor în lumen ; hidrolazele din lumen explică citodigestia la distanță a altor celule ale mucoasei gastrice și duodenale situate de obicei în zonele nesecretate de HCl și pepsină. Efectele nocive ale hidrolazelor sînt facilitate de $pH = 4,5$ existent de obicei la suprafața epiteliului gastric.

---

* Mucusul protector, prin structura chimică și prin potențialul electric negativ, se opune retrodifuziunii H^+ din lumen în mucoasă.

Enteropatii

În enteropatiile cu troficitate scăzută a epiteliului intestinal precum și în stările de denutriție sau hipoproteinemiile de diverse cauze, epiteliul intestinal se descuamează ușor și apărarea mucoasei se reduce considerabil.

În *enteropatia glutemică* (exfoliativă) sau în *ciroza hepatică,* datorată troficității reduse a epiteliului intestinal, apar fenomene septice : sindrom entero-portal sau ascita contaminantă și sindrom entero-sanguin cu stări septicemice.

Descuamarea epiteliului, în primul caz, troficitatea redusă a epiteliului, în al doilea, sînt consecința deficitului de circulație intramurală și prin aceasta, a întregului sistem, care asigură troficitatea și echilibrul metabolic al mucoasei intestinale, contribuind la scăderea rezistenței barierei la pătrunderea polimerilor neasimilați în peretele intestinal sau a florei intestinale în circulație.

Mecanismele imunologice *

Noțiuni de fiziologie

Ultima componentă a mecanismelor de protecție dar nu și cea mai puțin importantă este reprezentată de *apărarea imună.* Mai exact, apărarea imună reprezintă poate cel mai eficient mecanism de apărare a mucoasei digestive.

Spre deosebire de componenta mecanică și enzimatică, sistemul imun apare mai tîrziu în cursul evoluției filogenetice și a dezvoltării ontogenetice ; la nivelul mucoasei tubului digestiv, supusă agresiunilor variate și continue, s-a dezvoltat o bogată rețea de țesut limfoid care formează ceea ce imunologii numesc „*sistemul imun digestiv*". Aceasta, împreună cu mecanismele mecanic și enzimatic, realizează o adevărată „manta" etalată în intimitatea versantului luminal al mucoasei digestive.

Ea este completată de imunoglobulinele aduse în lumen de secrețiile digestive.

Mantaua începe în porțiunea superioară a tubului digestiv : orofaringele este înzestrat cu un dispozitiv bogat în țesut limfoid a cărui activitate este corelată cu cea a lizozimului și bactericidinei ; la nivelul stomacului protecția imună dublează și întărește pe cea asigurată de bariera mucoasă și de aciditatea sucului gastric.

În continuare, după duoden, celelalte mecanisme își pierd din importanță în favoarea mecanismelor imunologice ; la nivelul intestinului, în contact continuu cu flora saprofită de origine endogenă (flora proprie) și exogenă (virusuri, paraziți, substanțe cu proprietăți antigenice sau haptenice etc.), protecția mucoasei este în principal imunologică. Protecția imună este indicată de dezvoltarea preponderentă la acest nivel a țesutului limfoid** și de numărul mare de mastocite și limfocite intraepiteliale. Toate aceste elemente, implicate în apărarea imună, se găsesc diseminate în lamina proprie și corionul mucoasei digestive ; 70% din ele sînt reprezentate de limfocite cu acțiuni supresive și citotoxice.

În corionul mucoasei intestinale și în apendice, celulele limfoide se găsesc diseminate sau concentrate în formațiuni limfoide (plăcile Peyer).

Plăcile Peyer sînt separate de lumenul intestinal numai printr-un epiteliu subțire, constituit din celule cubice (celule M) neciliate și lipsite de microvili. Ele, pe de o parte, secretă fragmentul J care intră în structura IgA dimer și, pe de altă parte, favorizînd permeabilitatea, par a fi specializate în absorbția antigenelor din lumen. Plăcile Peyer sînt constituite din cîtiva foliculi separați între ei de limfocite (așa numita zonă T), iar de epiteliul cubic printr-o așa numită „zona domului" în care se găsesc permanent limfocite B, puține limfocite T și celule reticulo-endoteliale ; fiecare folicul este constituit la rîndul său dintr-un centru germinativ acoperit cu celule B.

---

* vezi și vol. II (1987).

** Intestinul subțire conține mai mult țesut limfoid decît splina și secretă, probabil, mai multe imunoglobuline decît alt organ limfoid secretor.

De precizat că:

— plăcile Peyer apar în a 20-a săptămînă de viaţă intrauterină; numărul şi dimensiunea lor creşte progresiv după naştere în urma contactelor continue cu diferite structuri antigenice ce pătrund în tubul digestiv; numărul lor se definitivează în jurul vîrstei de 10 ani;
— antigenele din lumen ajung în contact cu plăcile Peyer fie prin intermediul celulelor M, fie pe cale sanguină;
— în lamina proprie a intestinului se găsesc 85% plasmocite producătoare de IgA, 10% de IgM, 5% de IgG, eozinofile şi mastocite. Ultimele două se găsesc mai ales în axul conjunctivo-vascular al vilozităţii intestinale şi se deosebesc de mastocitele din restul organismului prin marea lor rezistenţă la acţiunea agenţilor degranulanţi; numărul lor creşte în infecţiile cu helminţi;
— numărul plasmocitelor producătoare de IgA creşte rapid în lamina proprie începînd încă din luna a treia după naştere şi atinge nivelul maxim după 2—3 ani.

Sistemul plasmocitar intestinal secretant elaborează IgA monomere şi, odată cu ele, este secretată de către celulele M, componenta J cu structura proteică.

Două molecule de IgA monomer se cuplează, pe de o parte, cu componenta J sintetizată de celulele M, şi, pe de altă parte, cu componenta secretorie (CS) secretată în cantităţi variate de epiteliu intestinal şi, în special de cel din criptele Lieberkühn (de regenerare). Mai exact, după ieşirea din plasmocit, complexele IgA + J au capacitatea selectivă, de a se dirija către epiteliul secretant de CS cu care, cuplîndu-se, formează complexele structurale finale ale IgA secretor dimeric care va fi IgA—J—CS—IgA. Acestea sînt eliminate prin exocitoză, în special prin spaţiile interjoncţionale care sudează între ele celulele epiteliale intestinale. Aproximativ 30% din complexele IgA dimerice se fixează la suprafaţa celulelor intestinale vilozitare, în special la nivelul glicocalixului, 40%[*] intră în lumenul intestinal unde contribuie la modelarea şi echilibrarea conţinutului ecologic local; restul de 30% intră în circulaţie sub formă de IgA.

În rezumat:

— plasmocitele din lamina proprie sintetizează IgA;
— celulele M din structura epiteliului intestinal elaborează fragmentul proteic J;
— celulele epiteliale din structura criptelor Lieberkühn sintetizează „piesa secretorie"[**] formată din mucopolizaharide; procesul biosintezei lor este similar cu cel care sintetizează glicoproteinele membranelor celulare. La nivelul membranei enterocitului „piesa secretorie" joacă rolul de receptor. După transferul citoplasmatic, IgA—J se leagă de „piese secretorie" care devine purtător.

IgA apar sub formă monomeră; datorită unor deosebiri ale structurii lanţului greu H, IgA se împart în două subclase IgA_1 şi IgA_2; ultima reprezintă o structură unică, neîntîlnită la nici o altă clasă sau subclasă de Ig: cele două lanţuri L nu sînt legate prin punţi disulfidice ci prin legături monocovalente.

IgA din ser se caracterizează prin deleţia unei secvenţe polipeptidice; existenţa acesteia face molecula de IgA foarte sensibilă la acţiunea proteazelor (eliberate de bacterii) care, clivînd molecula în fragmentele sale Fab şi Fc, îi afectează însăşi proprietatea de anticorp.

În secreţii, moleculele de IgA_1 sau IgA_2 apar într-o formă polimeră. Ele activează lizozimul, în prezenţa căruia desfăşoară o puternică activitate bactericidă. În plus, IgA agregate se pot fixa pe suprafaţa granulocitelor, activînd calea alternă a complementului.

În lumenul intestinal, IgA aderă la polul apical al epiteliului de acoperire îndeplinind funcţia de anticorp antibacterii, antiparaziţi, antiAg proteici şi neproteici. Ea formează un fel de „peliculă" pe suprafaţa celulelor intestinale cu rol de „barieră" în calea absorbţiei diverselor heteroantigene. În plus, IgA contribuie singure la neutralizarea virusurilor, probabil prin intermediul unor complexe Ag—Ac pe care la formează cu heteroantigenele proteice din structura membranei virusurilor. Pe această cale, IgA contribuie la eliminarea virusurilor împreună cu mucusul.

Funcţiile biologice ale IgA intestinal sînt dependente de capacitatea lor de a se lega local de heteroantigenele, fie vii (virusuri sau bacterii), fie inerte, formînd complexe imune eliminate în lumen. Dacă acest fenomen nu se petrece în mod normal, parte din proteinele alimentare (heterogene) sînt absorbite ca atare. Răspunsul imun pe care acestea îl declanşează este dependent atît de imunitatea locală cît și de cea generală, ambele specifice.

---

[*] În condiţii de schimburi ale conţinutului biologic intraluminal, cantitatea de IgA—J—CS—IgA se modifică.

[**] „Piesa secretorie" poate lega, în măsură mai redusă, şi două molecule de JgM monomere.

Se explică astfel de ce imunitatea locală exclude anafilaxia la neatopici; la atopici mucoasele sînt mai bogate în plasmocite IgE decît celelalte țesuturi. Aceasta atrage atenția asupra originii locale a IgE în alergiile digestive întîlnite în special la subiecții atopici.

În lumenul tubului digestiv pătrund, prin transsudație pasivă transepitelială, IgA și IgD; IgE din lumen par a fi produse local de plasmocite IgE. Ele nu-și exercită acțiunea biopatologică decît la indivizii atopici și pe cea biologică numai în imunitatea antiparazitară. Astfel, la bolnavii suferind de gastroenteropatie alergică, deci atopici, IgE pot fi elaborate în intestin după ingestia de alimente cu proprietăți heteroantigenice. La acești bolnavi, intestinul devine sediul unui proces inflamator consecutiv reacției IgE, fixate pe mastocite, cu heteroalergenul alimentar.

În această ordine de idei este demonstrat că:

— la șobolanii imunizați pe cale orală cu albumină umană, absorbția intestinală* este redusă cu 3/4, în raport cu absorbția locală a aceleiași albumine observate la animalele neimunizate;

— la șoarecii „buni"** producătorii de anticorpi, dar neimunizați, absorbția intestinală de Ag nedigerate este cantitativ similară cu cea absorbită de șoarecii „răi" producători de Ac**. După imunizarea orală absorbția intestinală a Ag, este specific redusă numai la șoarecii „buni" producători de IgA specifici;

— la șoareci și șobolani, ingestia unui antigen, deși induce un răspuns imun local datorat elaborării de IgA, modifică reactivitatea imunologică generală, în sensul supresiei răspunsului declanșat de injecția ulterioară a Ag specific. În cazul dat, este vorba de o toleranță Ag specifică care se adresează atît imunității reaginice, cît și celei celulare.

În concluzie:

— imunoglobulinele A (IgA) reprezintă principalul component al apărării imune locale, fiind bogat distribuite în majoritatea lichidelor de secreție (salivă, lacrimi, lapte, secreții digestive). Ele sînt sintetizate de imunocitele situate mai ales în zona tractului digestiv, respirator și glandular mamar;

— sub forma dimerică (IgA—J—CS—IgA), IgA intră în categoria anticorpilor de la nivelul mucoaselor, împiedecînd aderența la perete a germenilor din lumen; ajunse în lumenul intestinal, IgA se opun înmulțirii bacteriilor, modelînd echilibrul dintre diversele tulpini microbiene (microbioceneză);

— în secreții, moleculele de IgA_1 sau IgA_2 apar într-o formă polimeră. Ele activează lizozimul, în prezența căruia desfășoară o puternică activitate bactericidă. În plus, IgA agregate se pot fixa pe suprafața granulocitelor, activînd calea alternă a complementului.

Noțiuni de fiziopatologie a sistemului imun digestiv

Cunoștințele acumulate în acest domeniu sînt rezultatul progreselor făcute în ultimele decenii de imunologie cu reflectare asupra corolarului său imunopatologic. Într-o încercare de sistematizare, bolile imune ale sistemului digestiv au fost împărțite în boli cu afectare selectivă (Ig, celule, factori umorali) sau mai puțin selectivă (mixtă) (vezi vol. II). Alt punct de vedere ar putea fi acela al localizării (gastrice, colonice ș.a.). Un criteriu acceptabil de clasificare ar fi forma clinică: acută sau cronică. Bolile sistemului imun digestiv pot fi înnăscute (ereditare) sau dobîndite (secundare). În acest capitol vor fi discutate: deficitul de IgA, boala lanțurilor grele, limfangiectazia intestinală, boala celiacă, diferite imunoblastoame, hiperplazia limfoidă nodulară, gastrita cronică și alergia digestivă.

---

* Apreciată *in vivo* prin măsurarea concentrației proteinei în sîngele venos mezenteric.

** Este vorba de șoareci selectați de Biazzi.

Deficitul selectiv de IgA este cea mai frecventă afecțiune imună, cu o incidență de 1 : 700—1000 nașteri.

Deficitul selectiv de IgA afectează limitat protecția tubului digestiv, afectare probabil suplinită de IgM.

Înainte de a-și îndeplini funcția biologică, IgM se cuplează cu componenta proteică J, și cu piesa secretorie CS. Sub această formă, capacitatea de compensare a IgM, deși participă la liza microbiană și la activarea fagocitozei, este limitată. Astfel, IgM contribuie numai parțial la protecția intestinului împotriva infestării cu lamblii. Pe de altă parte în jejunoileitele scleroase, ulcerele aftoase etc., deficitul de IgA se însoțește și de deficit de IgM.

În general, deficitul selectiv de IgA se însoțește adesea de tulburări gastro-intestinale, unele cu aspect morfologic asemănător cu cele din sprue, boala celiacă etc. ; altele, apărute pe un teren atopic, se caracterizează printr-un exces de IgE. Uneori deficitul selectiv de IgA se asociază cu deficite de dizaharidaze, oligopeptidaze și maltaze din structura vilozităților intestinale. Deficitele de acest fel se caracterizează prin manifestări clinice șterse. Ele se întîlnesc mai ales la copii, devin evidente la adulți și se manifestă uneori prin intoleranță la unele alimente (făină de grîu, soia etc.) și diaree. La copii, deficitele enzimatice și, mai ales, cele maltazice provoacă așa numita „diaree de lapte" asociată cu enteropatia glutenică, boala celiacă, anemia megaloblastică prin atrofia mucoasei gastrice și cu unele afecțiuni din spectru sprue (boala Abbé-Hermans, sprue, hipergamaglobulinemie etc.).

Deficitele selective de IgA pot fi atît înnăscute cît și dobîndite.

Boala lanțurilor grele alfa, forma digestivă cu afectare predominentă sau exclusivă entero-mezenterică, este ereditară și se caracterizează prin proliferarea limfocitelor B care sintetizează IgA anormale, constituite din lanțurile grele alfa, incomplete. În faza inițială a bolii, intestinul subțire apare normal, dar ganglionii mezenterici sînt totdeauna măriți ; ulterior apare infiltrația laminei proprii cu plasmocite și atrofia vilozităților. În stadiul final de evoluție a bolii, la cele de mai sus se adaugă tumori difuze sau localizate ; ultimele apar sub formă de limfoame de tip imunoblastic.

Limfangiectazia intestinală difuză, determinată probabil de o anomalie înăscută a vaselor limfatice este însoțită atît de afectarea imunității „celulare" cît și a celei „umorale". Ca manifestări, boala se caracterizează prin pierderi intestinale masive de proteine care ar putea explica scăderea imunoglobulinelor serice, deci a deficienței imunității umorale.

Imunoblastoamele (sarcoame imunoblastice) denumite pînă nu demult sarcoame producătoare de imunoglobuline, se prezintă sub formă de tumori cu localizare primitivă la nivelul tubului digestiv. Celulele acestor tumori pot secreta una sau mai multe imunoglobuline (limfoame mono- sau pluriclonale).

Enteropatia glutenică (sprue nostras, boala celiacă) caracterizată prin limfocite sensibilizate la Ag glutenic, provoacă, prin efect citotoxic, leziuni ale enterocitelor cu aplazia vilozităților. În favoarea acestei ipoteze pledează existența în peretele intestinal a unui important infiltrat limfoplasmocitar, cu numeroase plasmocite producătoare de IgM (spre deosebire de intestinul normal la nivelul căruia predomină lamina proprie plasmocite producătoare de IgA).

Hiperplazia limfoidă nodulară (HLN) poate interesa orice teritoriu al tubului digestiv. Interesarea difuză a ileonului, cunoscută sub numele de ileită, enterita foliculară sau ileita nesclerozantă, este foarte rară; interesarea jejunului este foarte frecventă. Morfologic, boala se caracterizează prin scurtarea vilozităţilor, ectazii limfatice şi prezenţa în submucoasă de noduli constituiţi din limfocite fără plasmocite şi de foliculi limfatici măriţi ca volum. Imunologic, boala se caracterizează prin hipogamaglobulinemie, în special de IgA şi mai rar de IgM, iar clinic prin diaree şi tulburări digestiv-absorbtive. Disglobulinemia din HLN este atribuită deficitului de celule „helper" şi predominenţei funcţiei supresoare.

Gastrita cronică. Actualmente este demonstrat că în gastrita cronică există tulburări atît ale imunităţii „umorale", cît şi a celei „mediate celular"; modificările primei au permis individualizarea a două tipuri de gastrite, după toate probabilităţile, generate de tulburări imunologice locale diferite: gastrita de tip A (gastrita cronică atrofică); gastrita de tip B (gastrita cronică antrală).

Gastrita A de tip (auto)imun (gastrita atrofică cronică) se caracterizează prin: leziuni limitate la nivelul corpului stomacului şi a regiunii antrale şi prezenţa de Ac antilipoproteine din reticulul endoplasmic al celulelor zimogene (principale) din structura glandelor gastrice. Pe fondul unei astfel de gastrite se poate dezvolta anemie Biermer; la 80—90% din bolnavi au fost puşi în evidenţă Ac anticelule principale, iar la 70% Ac antifactor intrinsec de tip I (care împiedică unirea factorului intrinsec cu vit. B_{12}— anticorpi blocanţi) şi de tip II (care se fixează pe complexul factor intrinsec — vit. B_{12} şi inhibă absorbţia vit. B_{12}).

Gastrita B, cu localizare predominent antrală, se caracterizează adesea prin prezenţa în ser a Ac anticelulă G (secretoare de gastrină). În gastrita de tip B, gastrinemia este scăzută, spre deosebire de gastrita de tip A în care gastrinemia este normală sau crescută.

Alergiile digestive ocupă un loc important în disprotecţia imună a sistemului digestiv, atît prin frecvenţa lor cît şi prin mecanismul fiziopatologic. Alergia digestivă este întîlnită în special la subiecţii atopici. În acest domeniu cercetările ultimilor ani exclud aproape complet anafilaţia la neatopici. La atopici mucoasele sînt mai bogate în plasmocite Ig E decît celelalte ţesuturi. Aceasta atrage atenţia asupra originii locale a Ig E.

Se poate spune că reacţiile anafilactice apărute la nivelul mucoasei digestive ar putea fi generate şi de o altă clasă de Ig. De altfel, existenţa unor crize de astm produse de IgG face această supoziţie valabilă, dat fiindcă şi mucoasa digestivă este dotată local cu mastocite capabile să explice acest tip de manifestări digestive. Prezenţa mastocitelor în mucoasa intestinală este o realitate. Ele se află grupate în vecinătatea uneia sau mai multor plasmocite, numărul lor variind în funcţie de vîrsta şi patologia asociată (în particular, abundentă la bolnavii care suferă de alergie digestivă sau alimentară deci la indivizii atopici).

De reţinut că:

— reactivitatea mastocitelor din mucoasă este diferită de cea a mastocitelor din celelalte ţesuturi; ultimele sînt foarte rezistente la degranulare;

— precursorii plasmocitelor IgE au originea în jurul, sau în plăcile Peyer, de unde nu difuzează în mucoasa intestinală;

— conflictul Ag-IgE* provoacă local alergie digestivă şi la distanţă alergie alimentară.

Alergia digestivă nu trebuie confundată cu alergia alimentară. Prin *alergie alimentară* se înţelege fenomenul în care răspunsurile imunopatologice la acţiunea heteroantigenelor alimentare generează manifestări clinice în afara tubului digestiv : astm bronhic, erupţii cutanate, migrenă alergică, şoc anafilactic, edem angioneurotic, urticarie, conjunctivită etc. Prin *alergie digestivă* se înţelege fenomenul în care răspunsurile imunopatologice la acţiunea antigenelor alimentare produc manifestări clinice gastro-intestinale : diaree, dureri abdominale etc.

Atît alergia alimentară cît şi cea digestivă, care se încadrează în categoria accidentelor imunopatologice, trebuie diferenţiate de *intoleranţa alimentară* generată de : deficite enzimatice intestinale (în special deficite de dizaharidaze), ingestia de alimente contaminate bacterian (intoxicaţii alimentare) şi chimic, de alimente bogate în histamină sau histaminoeliberatoare etc., capabile să simuleze alergia alimentară şi/sau digestivă.

Diferenţierea fiziopatologică între alergia alimentară şi cea digestivă ţine de calitatea antigenului şi de reactivitatea imună specifică locală şi sistemică, precum şi de relaţia biunivocă dintre ele (vezi şi vol. II, Imunitatea ca sistem).

Ag alimentare sînt caracterizate prin numărul mare (de ordinul 10—40) de glicoproteine cu greutate moleculară între 10.000 şi 40 000 daltoni şi proprietăţi heteroantigenice (prin tradiţie numite alergene), pe care le conţin foarte multe alimente. Unele alergene sînt termostabile; unele sînt tolerate sub formă de preparate culinare, altele după ce au fost ingerate prezintă un risc de reacţie în toate circumstanţele.

Există o comunitate antigenă între fructele şi legumele aceleiaşi familii botanice, de exemplu între fructe, legume şi polenuri; se descriu reacţii încrucişate de exemplu între mere, alune şi polenuri de dicotiledonate, între crustacee şi stridii etc.

Există multiple asociaţii între unele alergene animale care generează, de exemplu, aşa numitul sindrom de pasăre-ou etc.

Reacţiile digestive apar în măsura în care este alterată toleranţa la heteroantigenele intraluminale, adică a heteroantigenelor din lumenul tubului digestiv legate de varietatea celulară din care este format sistemul imun local şi de citokinele care joacă un rol important în funcţionalitatea acestui sistem. Anticorpii locali, reprezentaţi de IgA secretor, asigură excluderea antigenică la nivelul epiteliului tubului digestiv iar anticorpii IgA dimerici concură la protecţia împotriva agresiunii formînd complexe imune cu antigenele alimentare.

Anomaliile sistemului imun local creează condiţii optime de sensibilizare a tubului digestiv la heteroantigenele alimentare. Altfel spus, în alergia digestivă condiţiile optime de sensibilizare a tubului digestiv sînt strîns legate de anomaliile sistemului imun local.

Factorii care favorizează alergia digestivă sînt :

— insuficienta dezvoltare a sistemului imun local (digestiv) ;

— alterarea mucoasei tubului digestiv în instalarea unei enteropatii la proteinele laptelui de vacă ;

— infecţiile virale intestinale ;

— leziunile produse de lambliază şi levurile prezente în cantitate mare în intestin pot fi suspectate ca factor care provoacă leziuni inflamatorii ale mucoasei intestinale, însoţite de modificări ale răspunsurilor imune locale necesare sensibilizării tubului digestiv ;

---

* Se consideră că plasmocitele IgE nu fac parte din sistemul imun digestiv.

— consumul excesiv al unui aliment reprezintă un factor favorizant net pentru apariția alergiei digestive, în particular la persoanele neatopice;

— ereditari; aici intră relațiile strînse între alergie și terenul atopic. În această ordine de idei se știe că: alergia alimentară (digestivă) este excepțională la copiii neatopici; cronologic, alergia este prima manifestare a unui teren atopic exprimîndu-se cel mai adesea prin manifestări cutanate sau digestive; în anii ce urmează diagnosticului, apare succesiv sensibilizarea la pneumoalergene, apoi alergia respiratorie; la adult este demonstrat că cca. 30% din bolnavii alergici apar pe un teren neatopic.

Vindecarea naturală a unor bolnavi suferind de alergie alimentară (digestivă) după vîrsta de 7—8 ani coincide cu maturizarea sistemului imun local (digestiv). Ar fi dovada unui deficit imunologic, sau a unei dereglări care pot afecta multiple aspecte funcționale a subpopulațiilor limfocitare sau ale epiteliului intestinal: scăderea cantitativă a subpopulațiilor limfocitare din structura mucoasei digestive. În aceiași ordine de idei sînt incriminate anomalii ale răspunsului specific la acțiunea alergenelor alimentare.

În concluzie, se poate afirma că deficitele imunologice locale digestive ar putea fi consecința unui dezechilibru între activitatea limfocitelor T supresoare și a celor ajutătoare (hepler): activitatea primelor fiind deficitară, permite, pe de o parte, elaborarea în exces și neconcordantă de autoanticorpi de tip IgA cu efecte citolitice și, pe de altă parte, activînd atît celulele T Killer și Natural Killer (NK) cît și macrofagele, generează leziuni organospecifice.

CAPITOLUL 40

Fiziopatologia fazei conștiente a digestiei

MARCEL SARAGEA

> Trebuie să mănînci ca să trăiești nu să trăiești ca să mănînci.
>
> Molière. Avarul

COMPORTAMENTUL MOTIVAȚIONAL AL ALIMENTAȚIEI

Noțiuni de fiziologie

Alimentația reprezintă etapa conștientă a nutriției. Ea începe cu căutarea ingredientelor ce urmează a intra, după prelucrare fizică și chimică, în structura preparatelor culinare. Acestea, la rîndul lor, intră în compoziția rației alimentare adecvată cantitativ și calitativ, în funcție de o serie de factori educaționali, climatici, socio-economici.

După prehensiune, prin masticație în prezența salivei, este format bolul alimentar care, prin deglutiție, este transportat spre stomac. Toate aceste procese, care încep cu căutarea ingredientelor alimentare și se termină cu deglutiția, constituie prima etapă, de aport, a nutriției, proces conștient guvernat de comportamentul motivațional al alimentației (fig. 40.1). Este vorba de un proces psihofiziologic care include, pe de o parte, senzația de foame, sațietate și apetit (care explică căutarea, pregătirea preparatelor culinare și prehensiunea unei rații alimentare adecvate cantitativ și calitativ) și, pe de altă parte, o serie de mecanisme (numai parțial cunoscute) care, menținînd echilibrul între aportul caloric și cheltuiala de energie, asigură constanța ponderală. În cadrul acestui complex de senzații și mecanisme, o eroare a aportului zilnic în plus cu 10% peste aportul obișnuit de 3 000 kcal/zi, poate duce într-un an la un plus ponderal de 16 kg; o eroare în minus, de aceleași dimensiuni, poate distruge organismul în aproximativ doi ani.

Complexul psihico-fiziologic care intră în structura comportamentului motivațional al alimentației și care concură la menținerea echilibrului între aportul și consumul de alimente, include atît mecanisme neuro-endocrine și umorale centrate pe structuri neuronale talamo-corticale, cît și componente economico-sociale, educaționale, culturale și geopolitice.

Structurile neuronale includ nucleul ventro-medial al hipotalamusului, a cărui lezare produce hiperfagie, în special leziunile situate în zona capătului ventral și caudal al nucleului ventromedial, aria premamilară și regiunea dorsolombară a corpilor mamilari (fig. 40.2).

Lezarea bilaterală a ariei celei mai laterale fațete a nucleului ventromedial hipotalamic produce refuzul total al hranei, corespondentul experimental al anorexiei nervoase. Această arie are, la șobolan, valoarea unui centru alimentar (feeding center). Din nucleul ventromedial, a cărui distrugere produse hiperfagie, pornesc impulsuri către centrul alimentar lateral al poftei de mîncare, pe care îl inhibă. Eliberarea acestui centru al poftei de mîncare de influența inhibitoare a nucleului ventromedial al saturației, produce hiperfagie care coincide cu suspendarea senzației de foame.

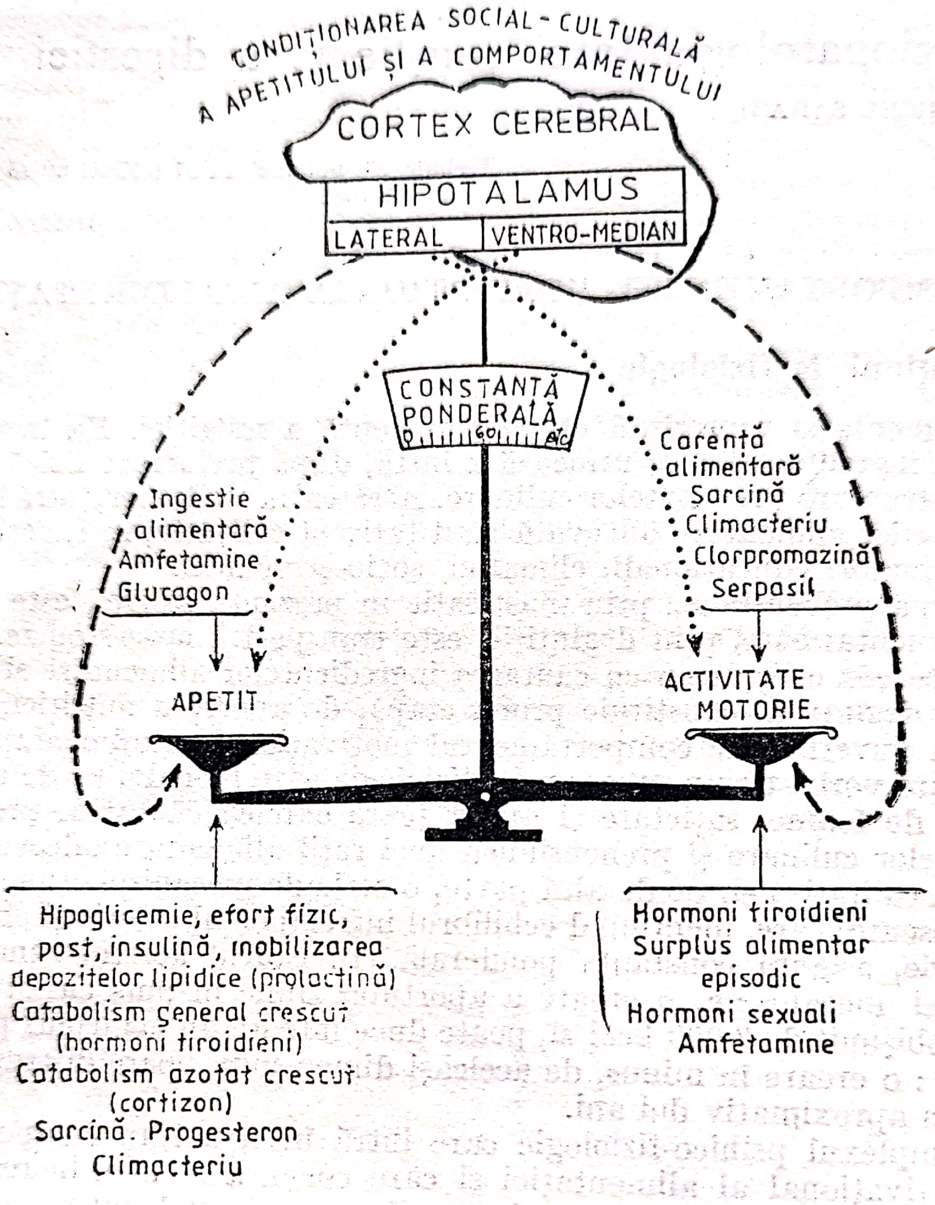

CONDIȚIONAREA SOCIAL-CULTURALĂ A APETITULUI ȘI A COMPORTAMENTULUI
CORTEX CEREBRAL
HIPOTALAMUS
LATERAL
VENTRO-MEDIAN
CONSTANTĂ PONDERALĂ
0
60
AC
Ingestie alimentară
Amfetamine
Glucagon
APETIT
Carență alimentară
Sarcină
Climacteriu
Clorpromazină
Serpasil
ACTIVITATE MOTORIE
Hipoglicemie, efort fizic, post, insulină, mobilizarea depozitelor lipidice (prolactină)
Catabolism general crescut (hormoni tiroidieni)
Catabolism azotat crescut (cortizon)
Sarcină. Progesteron
Climacteriu
Hormoni tiroidieni
Surplus alimentar episodic
Hormoni sexuali
Amfetamine

Fig. 40.1. — Condiționarea apetitului și a comportamentului motivațional al alimentație (— — — stimulare; . . . . . . inhibiție).

Se conturează astfel existența unor vestigii neurologice de comportament alimentar: în favoarea existenței lor, o serie de cercetări făcute pe șobolani au demonstrat existența unei anumite tonalități afective „hedonice” a gustului și olfacției, cu rol în preferința pentru anumite alimente.

Astfel, la animalele recent hrănite, deci cu necesitățile metabolice satisfăcute, „preferințele” erau îndreptate mai mult spre căutarea și ingerarea de soluții zaharate, decît spre cele saline. S-ar părea că există „impulsiuni”, instincte generate probabil de diverși stimuli senzoriali (olfactivi și gustativi, umorali și viscerali) care intervin în absența necesităților de asigurare a unor nevoi nutriționale; ele conferă o intensitate specială preferinței pentru anumite alimente. Mai exact, este vorba de motivația instinctuală pentru anumite alimente, adică de apetit; existența lui este demonstrată de tulburările produse de leziunile hipotalamusului. În aceste condiții, din punct de vedere comportamental, animalele de experiență devin vorace la alimentația sub formă de praf; dacă alimentația este administrată sub formă de comprimate, voracitatea lor devine discriminativă: după o primă ingestie a comprimatelor, animalele se deplasează lent pentru căutarea hranei, iar cantitatea de comprimate consumată nu o depăşeşte pe cea consumată de martori. În plus, animalele cu leziuni hipotalamice refuză alimentele care, deşi în aceleaşi cantităţi, sînt amestecate cu substanţe inerte sau au gustul deformat prin adausul unor cantităţi infime de chinină; în schimb, ele consumă cantităţi duble faţă de martori dacă raţiei alimentare i se adaugă zahăr. Este deci vorba de experienţe care tind să dovedească că animalele cu leziuni hipotalamice, deşi hiperfage şi, ca urmare, obeze, devin mai receptive la calităţile gustative şi de textură ale alimentelor.

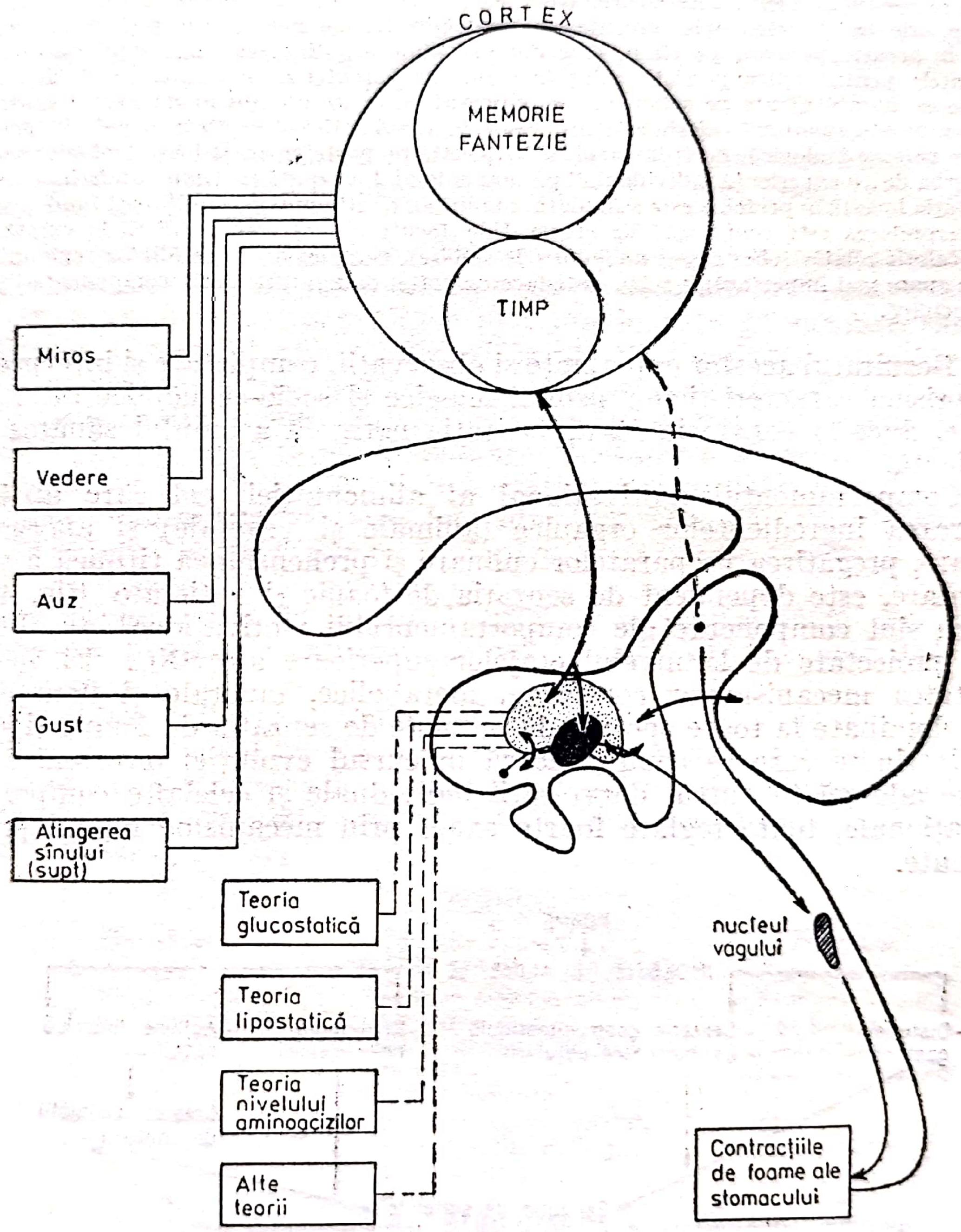

CORTEX
MEMORIE
FANTEZIE
TIMP
Miros
Vedere
Auz
Gust
Atingerea sînului (supt)
Teoria glucostatică
Teoria lipostatică
Teoria nivelului aminoacizilor
Alte teorii
nucleul vagului
Contracţiile de foame ale stomacului

Fig. 40.2. — Reglarea aportului alimentar; zona punctată: zona centrului foamei (hipotalamusul anterior); zona întunecată: zona centrului saţietăţii (hipotalamusul medial).

De reţinut că:
— capacitatea discriminativă pentru anumite alimente îşi are rădăcinile într-o experienţă alimentară anterioară care dirijează apetitul prin reflex condiţionat spre o anumită alimentaţie;

— apetitul pentru dulce, la început stimulat oral, devine, în timp, reflex condiționat, dependent de fenomenele postdigestive (metabolice).

În această ordine de idei, chiar animalul carențat, de exemplu în proteine, fără a poseda mijloace de recunoaștere a alimentului, devenit indispensabil, (în speță, proteinele), „preferă" totdeauna zahărul. Ba, ceva mai mult, chiar după o carență îndelungată de cazeină, zahărul rămîne alimentul „preferat". Este vorba de o „selfselecție" reflex condiționată care, o perioadă de timp, orientează preferințele alimentare necorespunzător cu necesitățile metabolice de moment. În această perioadă de timp, care durează pînă la „stingerea" reflexului condiționat, preferințele pentru dulce persistă chiar în condițiile carenței de proteine. În sfîrșit, în experiențe de durată făcute pe șobolani, s-a observat că la un anumit aport azotat cantitativ egal, consumul „spontan" caloric este mai mare în cazul rației alimentare bogată în proteine cu mare valoare biologică, decît în cazul rației bogată în proteine cu valoare biologică redusă. Este vorba de „o experiență individuală" pe care animalul o capătă în timp; preferința pentru alimentația bogată în proteine este stimulată condiționat, stimulul necondiționat fiind metabolic. Interpretarea este confirmată de observațiile (făcute la om) care arată că în cursul unui deficit caloric relativ (obez supus unei cure de slăbire), componenta protidică a regimului alimentar apare mai importantă pentru satisfacerea poftei de mîncare decît componenta lipidică sau glucidică.

Rezultatul acestor experiențe și observații, completate și interpretate prin prisma caracteristicilor psihofiziologice și socio-economice ale ființei umane, duce la concluzia că alimentația normală a omului sănătos este conștientă.

Comportamentul motivațional al alimentației, cel care dirijează procurarea ingredientelor organice (animale și vegetale) și anorganice necesare, pregătirea preparatelor culinare și prehensiunea ritmică a rației alimentare, este dependent de senzația de foame și sațietate (fig. 40.3). Acestea sînt componente ale comportamentului motivațional al alimentației, proiectate de la nivelul etajelor superioare ale SNC. El include totalitatea mecanismelor complexe, metabolice, umorale și neuroendocrine, dominate la toate speciile de animale de senzația de foame și sațietate (instincte care se condiționează în cursul evoluției ontogenice); la care se adaugă în cursul dezvoltării individuale și celelalte componente motivaționale, toate reglate foarte exact prin mecanisme numai parțial cunoscute.

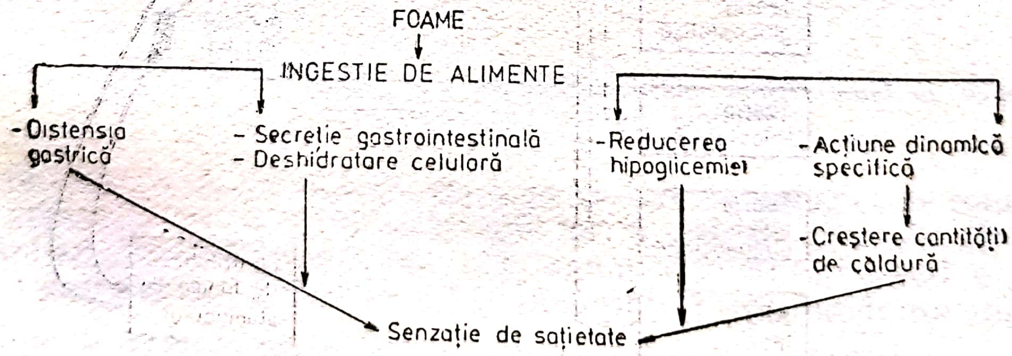


Fig. 40.3. — Factorii care participă la transformarea senzației de foame în senzație de sațietate.

Se consideră că, la om, ritmul prizei alimentare nu se poate explica numai prin factori pur fiziologici. Rezervele nutritive permit omului să suporte lipsa de hrană pînă la aproximativ 60 de zile. În această ordine de idei, se vorbește de un „apetit aprovizional" elaborat în cursul vieții în societate; potrivit lui, omul anticipează, prin ingestie suplimentară de alimente, cheltuielile plastico-energetice viitoare. Este un exemplu de model în care factorii umorali își pierd importanța, în ceea ce privește satisfacerea unei nevoi fiziologice, în favoarea factorilor dobîndiți în cursul vieții în societate și al educației instituite încă de la naștere. Din acest punct de vedere, la omul societăților civilizate, semnalele metabolice nu mai au aceleași efecte asupra actului alimentar condiționat; la om, asupra actului alimentar, au efect stimulii volitivi, dobîndiți în cea mai mare măsură prin educație, care intră în structura motivației comportamentului alimentar; dezvoltarea scoarței emisferelor cerebrale la om și în particular „cortexul de inhibiție" (Cushing) face comportamentul motivațional al alimentației mult mai puțin dependent de automatismele vegetative și mult mai dependent de factorii psihici, socio-culturali, economici și geo-politici.

În rezumat, comportamentul motivațional al alimentației include și, poate mai exact, este dominat de, senzația de foame și sațietate, instincte condiționate în cursul dezvoltării individuale, care guvernează căutarea, pregătirea și aportul ritmic, adecvat cantitativ și calitativ al preparatelor culinare. Fenomenul, condiționat în cursul dezvoltării ontogenetice, asigură aspectul calitativ al preparatelor culinare (gust, miros, culoare etc.) care intră în compoziția rației alimentare. Înseamnă că senzația de *foame* împreună cu cea de *apetit* asigură *cantitativ* și *calitativ* nevoile nutritive ale organismului; satisfacerea lor, adică senzația de *sațietate*, inhibă pe cea de foame (fig. 40.4) dar nu totdeauna și pe cea de apetit.

S-a demonstrat experimental că:

— reglarea senzației de foame și sațietate se realizează la nivelul unor formațiuni neuronale (centrul foamei și sațietății) cu activitate strict coordonată;

— la animale, influențele inhibitorii ale centrului hipotalamic al sațietății se exercită nu numai asupra centrului foamei ci și asupra unora din compartimentele sale, respectiv asupra fasciculului olfactotectal; prin intermediul lui sînt stimulate preferințele pentru un anumit sau anumite alimente, adică apetitul;

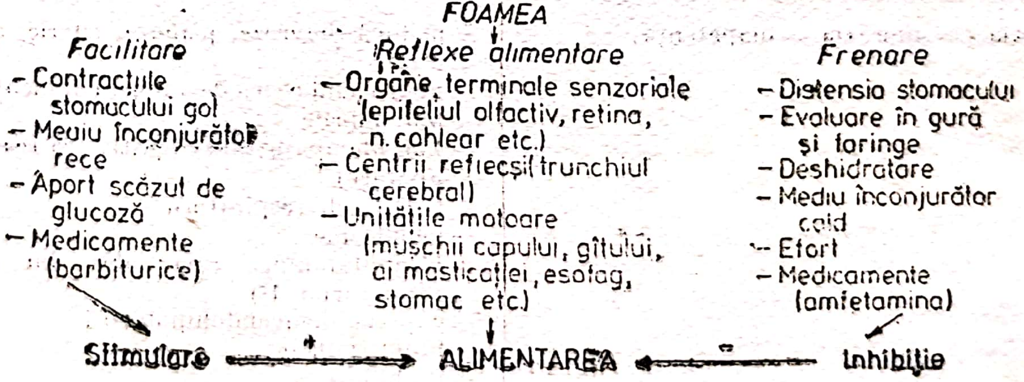

FOAMEA
Facilitare
– Contracțiile stomacului gol
– Mediu înconjurător rece
– Aport scăzut de glucoză
– Medicamente (barbiturice)
Reflexe alimentare
– Organe terminale senzoriale (epiteliul olfactiv, retina, n. cohlear etc.)
– Centrii reflecși (trunchiul cerebral)
– Unitățile motoare (mușchii capului, gîtului, ai masticației, esofag, stomac etc.)
Frenare
– Distensia stomacului
– Evaluare în gură și faringe
– Deshidratare
– Mediu înconjurător cald
– Efort
– Medicamente (amfetamina)
Stimulare
+
ALIMENTAREA
–
Inhibiție

Fig. 40.4 — Factorii facilitatori și inhibitori ai reflexelor alimentare.

— se descrie o zonă de siguranță destul de mare a aportului alimentar. Între limitele extreme ale acestei zone, aportul alimentar poate fi diminuat sau chiar suspendat pe perioade de timp relativ lungi, fără a provoca modificări „sesizabile" decît după ce rezervele „strategice" ale organismului s-au epuizat.

Fiziopatologia senzației de foame, sațietate și apetit

Modificările senzației de foame sînt cantitative și calitative (tabelul 40.I). Tulburările calitative sînt rare și, de cele mai multe ori, tranzitorii.

Modificările cantitative reflectă creșterea, respectiv scăderea, tonusului centrului senzației de sațietate și se traduc prin *polifagie* și *bulimie*

Tabelul 40.I

Tulburări cantitative și calitative ale senzației de foame (a) și cauzele lor (b)

a	b
Hiperorexia patologică polifagia = a mînca mult în timp hiperfagia = a mînca mult odată	— obiceiuri alimentare — psihică — neurogenă (tumori) — hipertiroidism — diabet zaharat — parazitoze intestinale — medicamentoasă (cortizonică, HIN etc.)
Bulimia și acoria	— tumori cerebrale — isteric — neurastenic — distonii neurovegetative — convalescență după boli infecțioase consumptive — distrofii alimentare — diabet zaharat
Parorexia (tulburare calitativă)	— psihică — de sarcină — la copii (deficit de calciu, sodiu ?)
Hiporexia (= anorexia = inapetența)	— psihică (nevroze, psihoze, isterie, spaimă etc.) — neurogenă (frică de a ingera alimente etc.) — boli febrile — boli ale aparatului digestiv (ca reacție de apărare) — boli cardiorespiratorii — neoplasme — hipovitaminoze (mai ales din grupul vitaminelor B) — cașexia diencefalohipofizară — hipotiroidism — deshidratare — după intervenții chirurgicale — după anestezie generală — după roentgenterapie — sarcină — dietetică — exces de tutun — toxicomania (morfinomania) — alcoolismul cronic

(care duc la obezitate), respectiv *anorexie* (care duce la distrofie alimentară) *.

Ele au fost demonstrate experimental. Prin leziuni ale unora din straturile hipotalamice poate fi dezechilibrat raportul dintre aportul de alimente (guvernat de comportamentul motivaţional al alimentaţiei) şi integrarea, respectiv valorificarea, monomerilor asimilaţi (rezultaţi din procesul digestiv-absorbtiv).

Se generează astfel *malalimentaţia*, cu cele două faţete ale sale, caracterizate prin :

— creşterea aportului, care, în asociere cu scăderea consumului, produce *obezitatea*, definită ca un plus ponderal de 15—20% din greutatea ideală ;

— scăderea aportului (alimentaţiei) care, asociată cu creşterea consumului, produce *sindromul de slăbire*, caracterizat printr-un minus ponderal cu peste 24% din greutatea ideală.

Bilanţul energetic pozitiv conduce la obezitate sau surplus ponderal care poate fi hiperplazic (cu număr crescut de adipocite), sau hipertrofic (cu număr normal de adipocite dar cu volum crescut). Evoluţia obezităţii „hipotalamice" cuprinde o primă fază, aşa zisă „dinamică", urmată de o a doua, „statică". În cursul primei faze, animalul de experienţă îşi măreşte volumul ingestiei cu 50—100%, faţă de volumul normal. În aceiaşi fază, concomitent cu hiperfagia, se instalează hipersecreţie gastrică de acid clorhidric şi pepsină. În faza a doua, „statică", animalele devin parţial, şi unele total, inactive ; inactivitatea fiind o componentă importantă în patogenia obezităţii. În aceiaşi fază, hiperfagia scade odată cu atingerea unei greutăţi de trei, chiar de patru ori mai mare decît greutatea martorilor normali. Din acest moment obezitatea nu mai progresează, ci se menţine cu o raţie alimentară aproape normală.

Bilanţul energetic negativ duce la epuizarea rezervelor energetice din ţesutul adipos ; după epuizarea lor, organismul începe să consume constituenţii proprii din celelalte ţesuturi şi organe (în special hepatic şi muscular), diminuînd capitalul proteic, potasiul intracelular etc. Se ajunge astfel la slăbire, caracterizată prin deficit ponderal de diferite grade.

FORMAREA BOLULUI ALIMENTAR

După prehensiune, întîrzierea alimentelor în cavitatea bucală este de scurtă durată. Aici are loc formarea bolului alimentar. În plus, în cavitatea bucală începe digestia polizaharidelor şi absorbţia în cantităţi mici a alcoolului şi a altor substanţe medicamentoase (de exemplu trinitrina) sau toxice (de exemplu cianurile).

La formarea bolului alimentar participă : secreţia salivară şi masticaţia.

---

* Atît etimologic cît şi faptic noţiunea de malalimentaţie se referă atît la bulemie cît şi la anorexie sau parorexie, toate definind devieri de la normal a alimentaţiei adică malalimentaţia, cu consecinţele sale : bilanţ pozitiv sau negativ.

Noțiuni de fiziologie

Saliva

Saliva este rezultatul activității glandelor salivare mari (parotide, submandibulare și sublinguale) și mici, din mucoasa cavității bucale. Intensitatea acestei activități variază în raport cu consistența și calitatea alimentelor ingerate :

— alimentele lichide și semilichide declanșează o secreție mai redusă, iar cele uscate o secreție salivară abundentă ;

— alimentele cu gust plăcut stimulează secreția unei salive bogate în mucus (secretată îndeosebi de glandele salivare submaxilare și sublinguale), iar substanțele necomestibile declanșează secreția unei salive fluide cu rol de lubrefiere și spălare.

Glandele salivare mari, de tip racemic, există numai la mamifere. Ele sînt constituite din celule seroase (glandele sublinguale) sau mixte (glandele mandibulare) și secretă cantități variate de salivă, cu compoziție condiționată de proprietățile fizico-chimice ale alimentelor pătrunse în cavitatea bucală. Saliva, odată secretată de glandele salivare mari, se amestecă în gură cu cea secretată de glandele salivare secundare (parietale și mucoase) prezente în mucoasa bucală.

Saliva are atît **rol digestiv** cît și **rol de protecție.**

Prin *rolul său digestiv,* saliva :

— participă la formarea bolului alimentar prin apa și mucina pe care o conține. Apa salivară, îmbibînd fragmentele alimentare, ușurează acțiunea masticației de a le fărîmița ; mucina, conglomerînd alimentele într-un bol, îi acoperă suprafața, favorizînd deglutiția ;

— inițiază digestia unor polizaharide (amidon, glicogen) prin amilaza, pe care o conține. Acțiunea amilazei continuă în stomac (pînă cînd aciditatea sucului gastric o inactivează) și catalizează transformarea în dizaharide a aproximativ 75% din amidonul bine amestecat ;

— stimulează receptorii gustativi, după ce constituenții alimentari au fost dizolvați. Pe această cale, saliva intervine în deglutiție și în reglarea reflexă a secreției diverselor sucuri digestive.

Prin *rolul său protector* saliva :

— protejează mucoasa bucală atît de acțiunea corosivă a substanțelor acide sau bazice cît și de variațiile termice ale substanțelor ingerate ;

— înlătură permanent, prin curățire mecanică, particulele alimentare rămase între dinți și a celulelor descuamate care servesc ca mediu prielnic de multiplicare a germenilor ;

— saliva previne infecțiile cavității bucale prin pH ușor acid și mai ales prin lizozim, bactericidine, Ig, sulfocianatul de K etc. pe care le conține ; xerostomia se însoțește de infecții cronice ale dinților și mucoasei bucale ;

— este necesară activității fonice (uscarea cavității bucale îngreuează vorbirea) ;

— intervine în homeostazia termică, prin evaporarea augmentată de polipnee pierzîndu-se căldura ;

— reprezintă una din căile de eliminare a diverse substanțe rezultate din catabolismul proteinelor (uree, acid uric, creatinină), a unor substanțe toxice, a unor medicamente și a unor virusuri (rabic, poliomielitic, urlian).

Compoziţia salivei. Secreţia salivară la om este continuă (0,3–0,5 ml/minut, iar după pilocarpină poate ajunge la 1,2–2,3 ml/min); zilnic se secretă 1000–1500 ml. Ea conţine numeroase substanţe organice, precum şi oligoelemente şi ioni.

Proteinele plasmatice reprezintă 20% din totalul proteinelor salivare; ele provin probabil exclusiv din glandele mandibulare.

Enzimele salivare sînt reprezentate în special de amilază şi kalicreină. Amilaza (ptialină) este o glicoproteină, mai concentrată în saliva parotidiană. Ea este depozitată, în condiţii de repaus, în granulele zimogene din celulele seroacinoase. Se găseşte şi alte umori ale organismului şi hidrolizează specific legăturile dintre N-acetilglucozamină şi acidul N-acetil muramic (zaharuri aminate care se găsesc în lanţurile polizaharidice ale membranei unor bacterii). Datorită acestei acţiuni, amilaza are acţiune bacteriolitică asupra unor germeni: streptococi, stafilococi, micrococi, proteus, brucella etc.

Kalicreina, prezentă, în diverse ţesuturi inclusiv în glandele salivare, sub formă inactivă (kalicreinogen), este activată prin proteoliză în timpul secreţiei salivare de către un activator prezent atît în parotide cît şi în salivă. Ea acţionează hidrolitic asupra unor glicoproteine plasmatice (kininogeni), eliberînd un decapeptid, kalidină (lisilbradikinină) şi un monopeptid, bradikinină, cu acţiune puternic vasodilatatoare ce provoacă local creşteri ale fluxului sanguin.

Mucinele salivare sînt prezente sub formă de mucine neutre (ozele şi ozaminele); sialomucine (acizi sialici) şi sulfomucine (hexozamine sulfatate). Mucinele salivare acţionează ca sisteme tampon. Ele aderă la constituenţii alimentari, favorizînd formarea bolului şi protecţia mucoasei.

Substanţe cu rol de apărare (în afară de lizozim) sînt:

— bactericidina, compusă dintr-o fracţiune termolabilă şi nedializabilă şi o a doua, probabil ionul tiocianat ce are acţiune bactericidă. Ea este implicată (probabil) în protecţia contra cariilor;

— factorul bacteriolitic (diferit de bactericidină) prezent în saliva celor fără carii, este activ asupra lactobacililor şi streptococilor.

În salivă se găsesc numeroşi *hormoni şi factori de creştere* (vezi şi vol. I, cap. 13). Raportul acestora în mediile biologice (sînge, salivă, urină) poate fi folosit ca indicator pentru activitatea lor salivară. Prin salivă se pot doza: hormonii tiroidieni, cortizolul, hormonii gonadotropi, factori de creştere insulin-like (somatomedine).

Un factor de creştere, recent izolat, este factorul de creştere a nervilor (*Nerve Growth Factor*-NGF) izolat din glandele submandibulare şi din lanţul ganglionilor simpatici ale unor rozătoare şi al omului; injectat la şoarecii nou născuţi, NGF produce după 24 ore creşterea numărului şi taliei neuronilor din ganglionii simpatici; la şoarecii adulţi produce numai hipertrofia neuronală fără hiperplazie; serul antiNGF produce imunosimpatectomie.

Glucoza, în cantităţi reduse, este crescută în saliva parotidiană. Mai ales în saliva parotidiană se găsesc cantităţi reduse de *colesterol liber*, *mono, di şi trigliceride*, *acizi graşi* şi *fosfolipide*.

Unele componente organice ale salivei provin direct din sînge (proteine plasmatice); cele mai multe sînt sintetizate în celulele glandelor salivare din materialele care au difuzat sau au fost transportate activ din capilare spre baza acestor celule.

Reglarea secreției salivare se realizează prin reflexe necondiționate și condiționate. Primele, fiind permanent solicitate, secreția este declanșată de stimularea receptorilor gustativi (calitatea alimentelor), chemoreceptorilor (soluții acide sau substanțe cu gust neplăcut), mecanoreceptorilor (substanțe inerte, mișcările mandibulei și ale limbii etc.) și proprio-

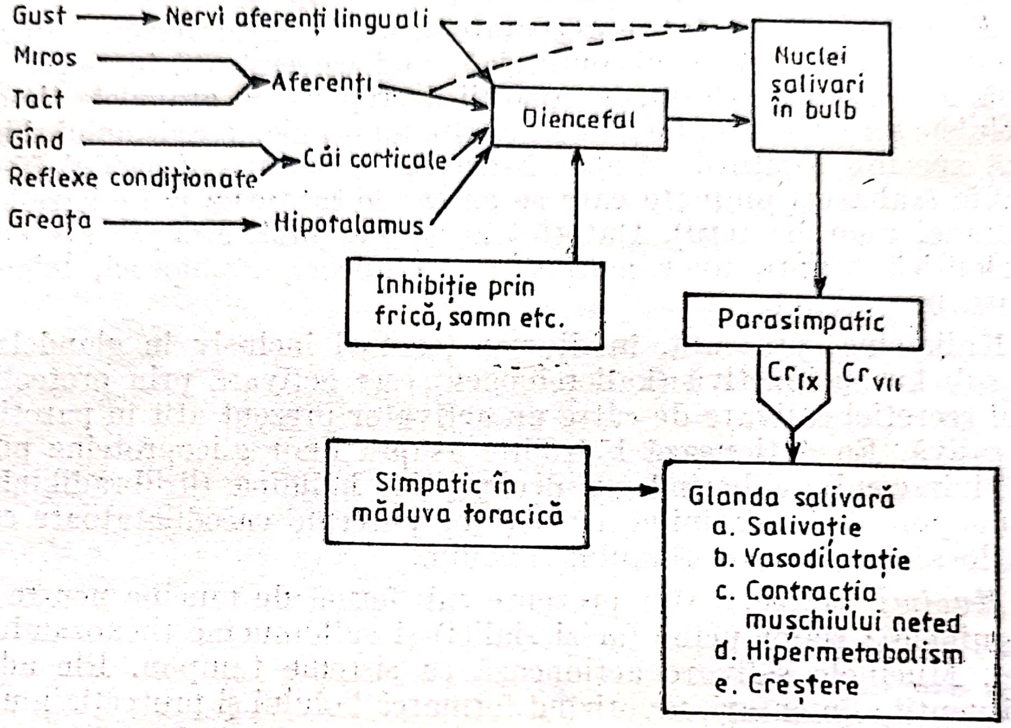

Gust
Nervi aferenți linguali
Miros
Tact
Aferenți
Gînd
Reflexe condiționate
Căi corticale
Greața
Hipotalamus
Diencefal
Nuclei salivari în bulb
Inhibiție prin frică, somn etc.
Parasimpatic
Cr_{IX}
Cr_{VII}
Simpatic în măduva toracică
Glanda salivară
a. Salivație
b. Vasodilatație
c. Contracția mușchiului neted
d. Hipermetabolism
e. Creștere

Fig. 40.5. — Reglarea secreției salivare.

receptori (din tendoane și mușchi masticatori — saliva de masticație), distensia esofagului și a stomacului (reflexul esofago- și gastro-salivar, parte a reflexului de vomă) (fig. 40.5). Aferențele care conduc influxurile provenite de la nivelul receptorilor buco-faringieni, sînt reprezentate de fibre ale nervului coarda timpanului și glosofaringian (transmit influxuri gustative specifice); prin nervul vag, se transmit influxuri de la mucoasa bucală, laringiană și faringiană.

Centrii nervoși care reglează și controlează secreția salivară sînt reprezentați de conglomerate neuronale bulbo-pontine anatomic neseparate. Fiziologic se diferențiază un centru salivar superior situat în substanță reticulară pontină (primește aferențe prin nervul intermediar Wrisberg și reglează secreția glandelor submaxilare și sub linguale) și centrul salivar inferior bulbar (primește aferențe prin glosofaringian și reglează secreția glandelor parotide).

Căile aferente prin care se transmit impulsurile de la centrii salivari bulbo-pontini la glandele salivare, sînt reprezentate atît de parasimpatic (în principal) cît și de simpatic. Spre deosebire de alte funcții, asupra cărora efectele vegetative sînt antagoniste, efectele parasimpaticului, asupra acelorași secreții, sînt convergente (fig. 40.6).

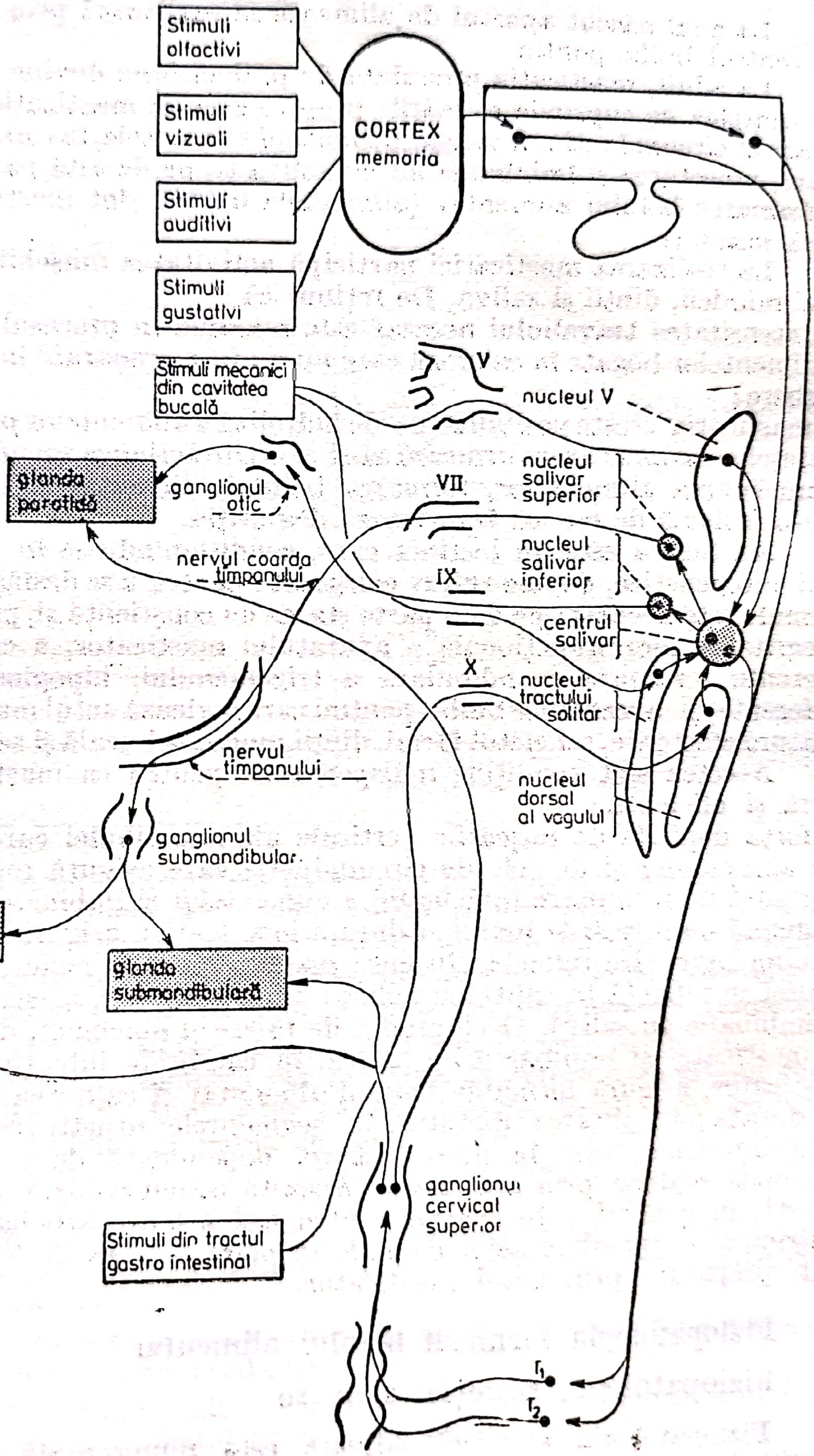

Stimuli olfactivi
Stimuli vizuali
Stimuli auditivi
Stimuli gustativi
CORTEX
memoria
Stimuli mecanici din cavitatea bucală
V
nucleul V
glanda parotidă
ganglionul otic
VII
nucleul salivar superior
nucleul salivar inferior
IX
nervul coarda timpanului
centrul salivar
X
nucleul tractului solitar
nervul timpanului
nucleul dorsal al vagului
ganglionul submandibular
glanda sublinguală
glanda submandibulară
ganglionul cervical superior
Stimuli din tractul gastro intestinal
r1
r2

Fig. 40.6. — Inervaţia glandelor salivare.

Masticația

La noul născut aportul de alimente se realizează prin supt, instinct cu centrul bulbo-pontin.

La adult, masticația precedată de prehensiune devine un act voluntar complex ce cuprinde mișcările propriu-zise de masticație : tăiere, măcinare și circumducție. Acestea, fărîmițînd alimentele, favorizează, pe de o parte, umectarea și îmbibarea lor cu salivă și, pe de altă parte, contribuie la formarea bolului alimentar (alimentele lichide sînt masticate în foarte mică măsură).

La realizarea masticației participă activitatea mușchilor masticatori și ai mimicii, dinții și saliva. De reținut că :

— intensitatea travaliului necesar este maximă în procesul de masticație a alimentelor bogate în celuloză care nu au fost preparate în prealabil prin fierbere ;

— masticația crește posibilitățile de hidroliză a alimentelor prin mărirea suprafețelor asupra cărora urmează să-și exercite acțiunea sucurilor digestive ;

— umectarea alimentelor, formarea bolului alimentar și înfășurarea lui într-o peliculă de mucus favorizează deglutiția.

Masticația este un instinct care, condiționîndu-se în cursul dezvoltării ontogenetice, devine reflex conștient ; pentru a se desfășura în condiții normale este necesară pe de o parte starea de conștiență și, pe de altă parte, integritatea morfofuncțională a aparatului masticator, a căilor nervoase (aferente — ramura mandibulară a trigemenului, hipoglosul și facialul și eferente) și a centrilor bulbo-pontini care reglează actul masticației, musculatura efectoare, scheletul facial, dinții, mucoasa bucală și secreția salivară.

Acestea sînt condițiile indispensabile pentru ca masticația să aibă forță și eficiență :

— forța depinde de mișcările verticale ale mandibulei care asigură tăierea alimentelor și de cele de circumducție care asigură măcinarea lor ;

— gradul de fărîmițare (măcinare) a alimentelor și îmbinarea lor cu salivă, împreună cu mișcările limbii și durata masticației, asigură formarea bolului alimentar care reflectă eficiența masticației. Mai exact, eficiența masticației se reflectă în calitatea bolului alimentar și, respectiv, în gradul său de îmbibație cu salivă. Deci, gradul de tăiere și măcinare, durata timpului de masticație și îmbibarea cu salivă, în condițiile integrității aparatului masticator, asigură formarea bolului alimentar și calitatea lui. De reținut că durata și calitatea digestiei, în segmentele următoare ale tractului gastrointestinal, este în mare măsură dependentă de calitatea bolului alimentar realizat prin masticație. Această concluzie este valabilă pentru digestie în general și în special pentru cea a hidrocarbonatelor ; digestia gastrică a hidrocarbonatelor depinde în mare măsură de felul cum ele au fost preparate prin actul masticator.

Fiziopatologia formării bolului alimentar

Fiziopatologia secreției salivare

Fiziopatologia secreției salivare este reprezentată de modificări cantitative și calitative.

Modificările cantitative sînt redate în tabelul 40.II și sînt reprezentate de hiper- și hiposalivația.

Tabelul 40.11

Tulburările secreţiei salivare (a) şi cauzele lor (b)

a	b
Hipersalivaţie	— condimente, tutun — boli ale cavităţii bucale şi ale dinţilor (stomatite, gingivite, abcese, angine, traumatisme ale mucoasei etc.) — stenoze esofagiene (benigne sau maligne) — acalazia esogastrică — afecţiuni gastrice — afecţiuni neurologice — uremie — sarcină — nevralgie de trigemen, iritaţii ale n. coarda timpanului — intoxicaţii cu plumb, mercur — medicamentoasă (colină, pilocarpină)
Hiposalivaţie	— deshidratare — paralizii trigeminale — sindrom Mikulicz — litiază salivară obstructivă — achilie — medicamentoasă (atropina)
Aptialism	— atrofia glandelor salivare (s. Sjörgen) — stomatite grave (se instalează progresiv) — xerostomia postmenopauză (probabil prin mecanism central)

Hipersalivaţia. Substanţele parasimpaticomimetice (pilocarpina, eserina, muscarina, colina), acţionînd central, stimulează intens secreţia salivară bogată în mucus. Afecţiuni variate ale tubului digestiv şi glandelor anexe, produc hipersalivaţie prin mecanisme reflexe. Afecţiuni ale urechii medii produc sialoree prin iritarea nervului coarda timpanului.

Consecinţele hipersalivaţiei sînt diferite, după cum saliva secretată în exces este înghiţită sau se scurge la exterior. În primul caz apar tulburări digestive. Explicaţia : saliva alcalină, tamponînd aciditatea sucului gastric, tulbură formarea chimului gastric şi tranzitul intestinal. În plus, sialoreea poate produce aerogastrie şi aerocolie, la care se adaugă tulburări de distanţă, cardiace, nevrotice etc. Cînd saliva se scurge pe obraji (în caz de tulburări de deglutiţie, paralizii bulbare, flegmoane periamigdaliene etc.) se produc leziuni labiale şi cutanate şi uneori deshidratări şi hipopotasemie.

Hiposalivaţia este descrisă în achilii ; secreţia salivară fiind diminuată este redusă şi activitatea ptialinică.

Unii blocanţii metabolici (cianură, iodacetat, fluorură) scad secreţia salivară şi abolesc efectul secretor al acetilcolinei.

Modificările calitative ale salivei reflectă creşterea concentraţiei salivare a unor constituienţi normali sau apariţia unor componente anormale.

Astfel, după administrarea unor cantităţi crescute de alcaline, creşte pH salivar; creşterea dovedeşte participarea glandelor salivare la reglarea echilibrului acido-bazic. În legătură cu această participare se poate preciza că:
— la pH apropiat, de neutralitate, saliva fiind saturată de ioni de calciu, dinţii nu pierd ionii respectivi în lichidele bucale;
— la pH mai acid, pierderile de calciu sînt considerabile, alcalinizarea salivei favorizează formarea calculilor salivari (sialiţi) constituiţi într-o stromă organică şi săruri minerale (fosfaţi şi carbonaţi de Ca);
— acidifierea şi alte modificări ale compoziţiei salivei creează condiţii pentru producerea cariilor dentare.

Atunci cînd în sînge apar cantităţi neobişnuite de metale sau metaloizi, acestea se elimină prin salivă, dovada participării activităţii glandelor salivare în funcţia de detoxifiere a organismului:
— în intoxicaţii cronice cu plumb, acesta, eliminîndu-se prin salivă, pe de o parte, se depune sub formă de lizereu gingival, compus din sulfură de plumb şi, pe de altă parte, modifică concentraţia unor constituenţi (cresc eliminările de Na$^+$ şi Mg$^+$, scad cele de Ca^{++} şi ureea);
— mercurul eliminat în exces produce stomatită.

În insuficienţa renală, prin salivă se elimină anumiţi constituenţi azotaţi (în special uree) provocînd inflamaţii şi chiar ulceraţii bucale (stomatită uremică). În diabet cresc eliminările salivare de glucoză.

Apariţia în salivă a IgA şi IgG (inexistente la normal), este martora unor intense activităţi imunologice locale. Consecinţe: distrucţii tisulare rezultat al unor reacţii de tip citotoxic.

Se afirmă că modificările cantitative şi mai ales cele calitative ale salivei intervin:

— în geneza cariei dentare şi a parodontopatiilor. Acestea din urmă sînt consecinţa modificărilor de conţinut ale salivei în proteine, acid piruvic, compuşi fosfat ale salivei care, prin activarea unei enzime care hidrolizînd proteinele şi mucopolizaharidele din structura dinţilor, favorizează producerea cariilor;

— în apariţia sialoliţilor pe fundalul unei predispoziţii genetice.

Fiziopatologia masticaţiei

Fiziopatologia masticaţiei are două componente: fiziopatologia prehensiunii alimentelor, ca primă etapă, şi fiziopatologia masticaţiei propriu-zise.

Prehensiunea şi masticaţia pot fi limitate sau chiar suspendate ca urmare a reducerii sau imposibilităţii deschiderii bucale provocată de contractura maseterilor (trismusul care apare de exemplu în tetanos), afecţiuni ale articulaţiei temporomandibulare (artrite, traumatisme etc.), inflamaţii ale regiunilor învecinate (abces periamigdalian etc.). De asemenea prehensiunea poate fi tulburată de unele afecţiuni ale buzelor (inflamaţii, arsuri, retracţii cicatriciale posttraumatice, lupus vulgar etc.) (tabelul 40.III).

Consecinţele pe care tulburarea masticaţiei le are asupra activităţii întregului tub digestiv sînt complexe.

Tabelul 40.III

Cauzele tulburării masticației

Boli neurologice şi neuropsihice	— psihopatii — nevroze, isterie — pareze sau paralizii de origine centrală sau periferică ale muşchilor masticatori şi/sau ale limbii — trismus
Malformații congenitale	— gura de lup — buza de iepure etc.
Afecțiuni ale cavității bucale şi ale țesuturilor vecine	— stomatite — gingivite — glosite — amigdalite — abcese — neoplasme — lupus vulgar — traumatismele cavității bucale — cicatrici (deformații) — aptialism
Afecțiuni ale dinților	— caria — pulpita, granulomul — alveolita — pierderea progresivă a dinților — parodontopatia
Afecțiuni ale articulației temporomandibulare	— artrite — artroze — traumatisme — luxații

Masticația deficitară are repercusiuni asupra :
— formării bolului alimentar şi a gradului său de inbibiție cu fermenții amilolitici a căror acțiune continuă o anumită perioadă de timp în stomac ;
— activității motorii şi secretorii a stomacului prin acțiunea mecanică pe care o exercită asupra mucoasei sale. Mai exact, deficitul masticației determină prelungirea fazei chimice a secreției gastrice, ceea ce se poate solda cu hipersecreție, hiperclorhidrie şi chiar cu apariția unei gastrite acute.

Ca să fie eficientă, terapia ei trebuie să fie obligatoriu cauzală, adică să restabilească masticația normală.

TRANSPORTUL BOLULUI ALIMENTAR. DEGLUTIȚIA

Noțiuni de anatomie funcțională

Esofagul conduct musculo-membranos, lung de 22—25 cm, prezintă la adult trei strîmtori : cricoidiană (situată la originea esofagului), bronhoaortică (situată la nivelul T_3 sau T_4) şi diafragmatică (situată la trecerea esofagului prin diafragm). Între aceste trei strîmtori, conductul esofagian prezintă trei segmente dilatate.

În porţiunea diafragmatică, esofagul vine în contact intim cu fascicule ale muşchiului diafragm; unele din aceste fibre intră în structura esofagului, formînd, prin anse în prealabil încrucişate cu cele de partea opusă, hiatusul diafragmatic. Este vorba de un adevărat canal; marginea lui dreaptă este anterioară, iar cea stîngă posterioară; axul lui este îndreptat de jos în sus, din spate în faţă şi de la dreapta la stînga. În acest canal, esofagul ocupă partea anterioară a hiatusului; partea lui postero-inferioară constituie punctul slab al hiatusului diafragmatic. Aici rămîne un spaţiu liber între canalul diafragmatic şi suprafaţa postero-inferioară a esofagului. Dacă extremitatea postero-inferioară a esofagului nu este bine fixată în abdomen, împreună cu segmentul cardio-tuberozitar al stomacului, se produc uşor hernii gastrice transhiatale prin aspiraţie toracică sau creşterea presiunii intraabdominale.

Musculatura care intră în structura esofagului este constituită în $^1/_2$ superioară a conductului din fibre musculare striate. Acestea sînt înlocuite treptat cu fibre musculare netede, în aşa fel încît în $^1/_2$ inferioară esofagul conţine numai fibre musculare netede. Stratul muscular este constituit din două tunici: cea externă formată din fibre longitudinale; cea internă din fibre circulare care încep imediat sub muşchiul cricofaringian. Acesta împreună cu muşchiul constrictor faringian inferior, formează *sfincterul esofagian superior*. În partea sa inferioară, la aproximativ 1 —2 cm deasupra hiatusului diafragmatic, începe o uşoară îngroşare a ambelor straturi musculare care se accentuează treptat pînă la nivelul joncţiunii esogastrice. Se consideră că porţiunea musculară din esofag care străbate hiatusul diafragmatic pînă la deschiderea lui în stomac ar fi *sfincterul esofagian inferior*, mai mult funcţional decît anatomic. Situaţia intraabdominală a acestui sfincter este condiţia esenţială a funcţionalităţii sale; orice creştere a presiunii intraabdominale tinde să-l colabeze.

În cele aproximativ 2/3 superioare, epiteliul mucoasei esofagiene este de tip pavimentos stratificat, necheratinizat; în porţiunea terminală el este cilindric, primele celule, mai exact celulele pavimentoase din profunzimea mucoasei, sînt unite între ele prin desmozomi; cele de la suprafaţă pot sintetiza în citoplasma lor granule de cheratohialină, care se descuamează în lumenul esofagului.

De reţinut că, pe versantul luminal, mucoasa esofagului prezintă numeroase pliuri longitudinale, iar la nivelul implantării sale în stomac, în dreptul unghiului Hiss, mucoasa esofagiană se continuă cu cea gastrică a marii tuberozităţi. La acest nivel se formează un pliu cu atît mai pronunţat, cu cît incizura produsă de unghiul Hiss este mai ascuţită; pliul mucos (uneori foarte mare) prezintă două faţete — una reprezentată de mucoasa gastrică şi alta de mucoasa esofagiană. Acest pliu (valvula Gubarow), împreună cu sfincterul esofagian inferior, hiatusul diafragmatic şi musculatura stomacului, contribuie la ocluzia completă a orificiului esofagian şi deci la prevenirea refluxului gastro-esofagian.

Mecanica peristalticii esofagiene cuprinde, pe de o parte, contracţii circulare care împing înainte (în jos) bolul alimentar şi, pe de altă parte, contracţii longitudinale care scurtează esofagul deasupra bolului ce progresează.

În funcţie de sediul declanşării lor, se disting trei tipuri de unde peristaltice:

— unde peristaltice primare, procentual mai reduse la bătrîni, alcoolici şi diabetici, declanşate de bolul alimentar ajuns în faringe; se propagă aboral, trec peste joncţiunea faringo-esofagiană şi se continuă de-a lungul esofagului;

— unde peristaltice secundare (apar în lipsa deglutiţiei) declanşate de distensia locală produsă de lichide sau de un bol solid restant, din cauza unei peristaltice primare ineficiente; se propagă şi ele de-a lungul esofagului.

— undele terţiare, mai frecvente la bătrîni, apar local, neregulat şi mai ales în segmentul distal al esofagului. Ele nu sînt peristaltice şi, radiologic, realizează esofagul „în tirbuşon" sau cu „buzunare", care simulează diverticuli esofagieni.

În ortostatism lichidele se acumulează în segmentul distal al esofagului unde „așteaptă" pînă vine „din urmă" unda de contracție peristaltică care deschide sfincterul esofagian distal.

Segmentul terminal al esofagului străbate diafragmul prin hiatusul esofagian, constituit din fibre musculare ale pilierului drept al diafragmului. La finele inspirației, hiatusul se comportă ca un sfincter extrinsec care colabează esofagul. Acesta, la rîndul lui, adică segmentul terminal al esofagului, este constituit dintr-o porțiune ușor dilatată, ampula epifrenică, situată deasupra diafragmului „vestibului". Este vorba de o îngroșare a musculaturii care constituie un sfincter fiziologic al esofagului distal; poziția lui variază în funcție de mișcările respiratorii: în inspirație este aproape intrabdominal; în expirație pozița sfincterului fiziologic al esofagului distal ajunge intratoracică, în timp ce joncțiunea esogastrică (cardia) rămîne în abdomen. Întreaga zonă a segmentului terminal este solidarizată cu hiatusul esofagian provenit din fascia subdiafragmatică. El se inseră sus la nivelul joncțiunii vestibulo-ampulare și jos la înălțimea joncțiunii mucoasei eso-gastrice. Aceasta, la examenul endoscopic, are forma unei linii Z.

Există o zonă a esofagului distal, situată deasupra și dedesubtul diafragmului (fig. 40.7), aflată sub control vagal și hormonal, care îndeplinește, cel puțin parțial, funcția de sfincter intrinsec distal. El se relaxează reflex și se contractă lent după ce bolul alimentar a trecut; simultan, fundul stomacului relaxîndu-se, primește bolul alimentar. Nici cardia nu constituie decît un sfincter funcțional. Ea prezintă împreună cu segmentul distal al esofagului unele particularități funcționale care au permis conturarea noțiunii de joncțiune esogastrică.

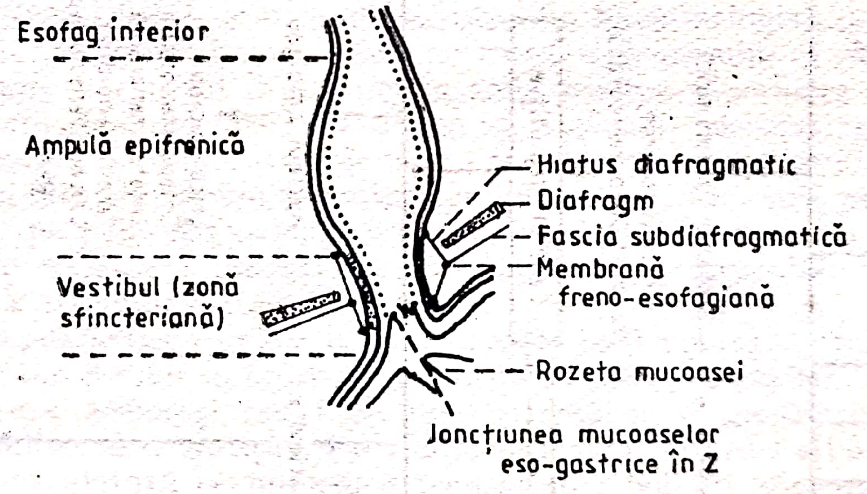


Fig. 40.7. — Segmentul terminal al esofagului (sfincterul esofagian inferior).

Refluxul gastroesofagian este împiedicat, în primul rînd, de presiunea din esofagul terminal, mai ridicată decît cea din stomac și, în al doilea rînd, de particularitățile funcționale ale joncțiunii esogastrice.

Noțiuni de fiziologie

Deglutiția este un proces neuromuscular, inițial conștient, continuat apoi cu complexele activități motorii, care asigură transportul bolului alimentar din gură pînă în stomac. Această activitate este reglată și coordonată de mecanisme reflexe (fig. 40.8) a căror aferențe transmit stimuli proveniți de la nivelul mucoasei buco-faringiene, mai exact de la receptori (mecano- termo- și chemoreceptori) din jurul istmului orofaringian (zona

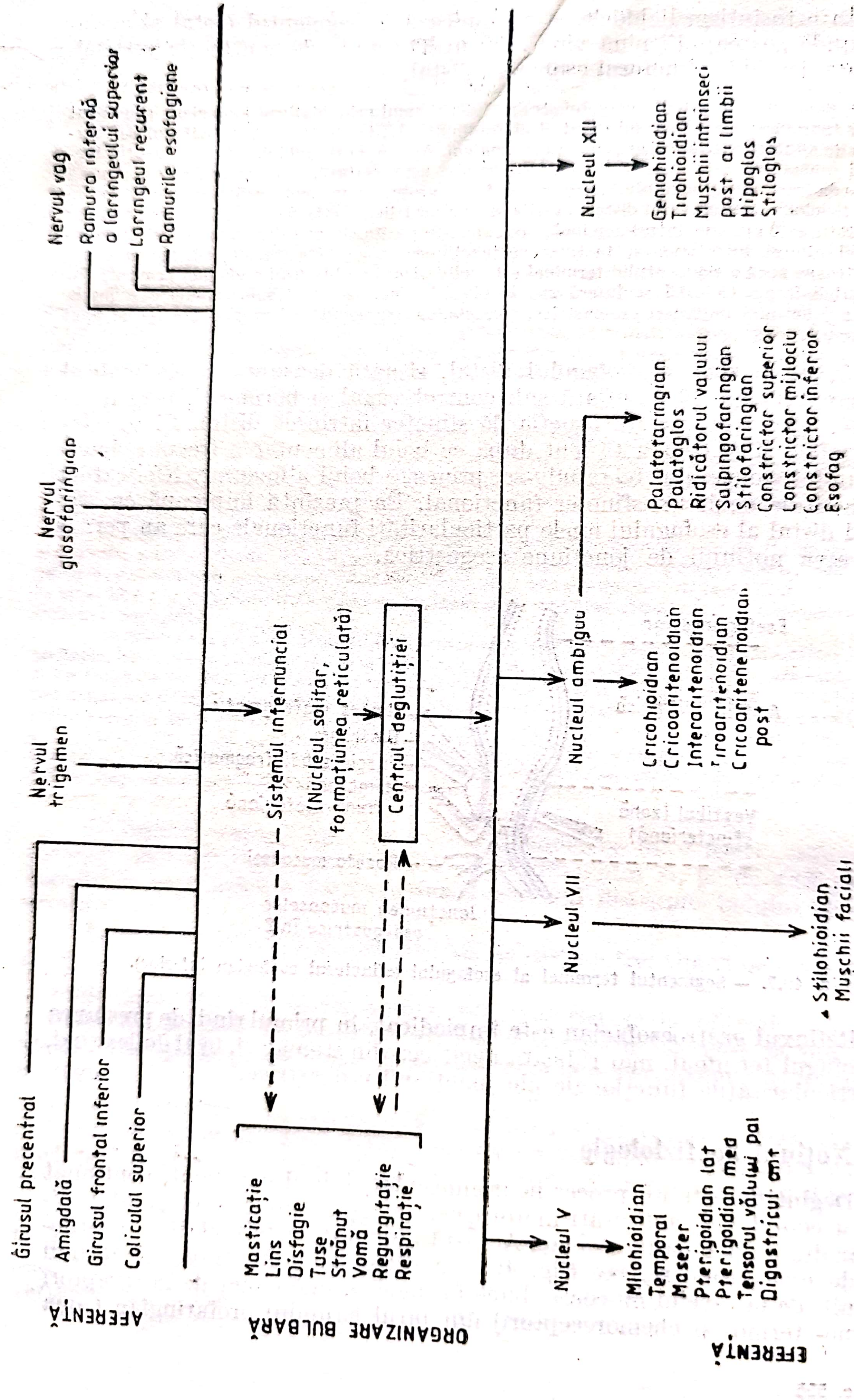

AFERENȚĂ
Girusul precentral
Amigdală
Girusul frontal inferior
Coliculul superior
Nervul trigemen
Nervul glosofaringian
Nervul vag
Ramura internă a laringeului superior
Laringeul recurent
Ramurile esofagiene
ORGANIZARE BULBARĂ
Masticație
Lins
Disfagie
Tuse
Strănut
Vomă
Regurgitație
Respirație
Sistemul internuncial
(Nucleul solitar, formațiunea reticulată)
Centrul deglutiției
EFERENȚĂ
Nucleul V
Milohioidian
Temporal
Maseter
Pterigoidian lat
Pterigoidian med
Tensorul vălului pal
Digastricul ant
Nucleul VII
Stilohioidian
Mușchii faciali
Digastricul post
Nucleul ambiguu
Cricohioidian
Cricoaritenoidian
Interaritenoidian
Tiroaritenoidian
Cricoaritenoidian post
Palatofaringian
Palatoglos
Ridicătorul vălului
Salpingofaringian
Stilofaringian
Constrictor superior
Constrictor mijlociu
Constrictor inferior
Esofag
Nucleul XII
Geniohioidian
Tirohioidian
Mușchii intrinseci post ai limbii
Hipoglos
Stiloglos

Fig. 40.8. — Schema aferențelor și eferențelor care participă la reglarea nervoasă a deglutiției.

reflexogenă Wassilieff); zona este constituită din stîlpii anteriori și posteriori ai palatului, peretele posterior al faringelui, amigdale, palatul moale și partea posterioară a limbii; anestezia ei sau aptialismul, fac imposibilă declanșarea reflexului de deglutiție. Impulsurile pornite de la nivelul zonei reflexogene Wassilieff, pe calea fibrelor centripete ale nervilor cranieni (ramura maxilară a trigemenului, glosofaringian, laringelui superior, recurent și ramurile esofagiene ale vagului), converg asupra fasciculului solitar prin intermediul căruia ajung la nucleul solitar. La același nucleu ajung și fibrele prin care este transmisă comanda corticală, care s-a dovedit a fi indispensabilă. De aici sînt proiectate „centrului deglutiției" situat în formația reticulată a bulbului ventral (aflat în vecinătatea nucleului vagului). Centrul bulbar al deglutiției (fig. 40.8) primește informația pe calea vagului și transmite pe aceiași cale impulsuri motorii centrului masticator cu care se află în relații antagonice, și centrului respirator bulbar, a cărui activitate, inhibînd-o, oprește respirația. Centrul deglutiției, constituit din două jumătăți simetrice (unite între ele prin fibre care asigură activitatea sincronă) coordonează activitatea motorie buco-faringo-esofagiană ipsilaterală, prin impulsuri secvențiale identice, necontrolate de mecanisme feedback. Acestea se transmit nucleului ambiguu și nucleilor motori ai nervilor cranieni V, VII și XII (fig. 40.8).

Coordonată astfel, deglutiția se desfășoară în trei timpi: bucal, faringian și esofagian.

În timpul bucal, prin excitarea istmului buco-faringian de către bolul alimentar, pornesc influxuri care, pe calea trigemenului și glosofaringianului, ajung la centrul deglutiției în zona postero-superioară a bulbului. De aici, prin aferențele nervilor hipoglos, trigemen, glosofaringian și vag, este stimulată musculatura efectoare, care asigură transportul bolului alimentar în faringe precum și contracția milohiodianului, care, presînd bolul alimentar pe palatul moale, îl propulsează în faringe printr-o mișcare de piston; la realizarea mișcării de piston participă musculatura palatului moale și a istmului faringian.

Timpul faringian, care nu poate fi oprit decît voluntar, transferă bolul alimentar din faringe în hipofaringe printr-un mecanism reflex, cu aferența în structura acelorași nervi cranieni (trigemen și glosofaringian) spre centrul bulbar al deglutiției. De aici pleacă impulsuri care stimulează contracția musculaturii ce împiedică regurgitarea bolului alimentar în cavitatea bucală, în sus spre nasofaringe și în jos spre laringe și trahee. Este vorba de un complex de acțiuni sincrone, care în ansamblu, constituie un adevărat mecanism de securitate, reprezentat de:

— apropierea pilierilor laterali ai palatului moale și ridicarea segmentului terminal al limbii care împiedică reîntoarcerea bolului alimentar spre cavitatea bucală;

— contracția acelorași pilieri, care ridică palatul moale (muscular) și lueta, împiedică pătrunderea alimentelor în orificiul retrocoanal;

— coborîrea epiglotei (care din verticală devine orizontală sau oblică), ridicarea laringelui, contracția corzilor vocale și oprirea respirației, împiedică intrarea alimentelor în laringe. Abolirea reflexelor laringiene de protecție prin scăderea excitabilității nervilor sau a centrului deglutiției (narcoză, intoxicații cu barbiturice sau morfină, comă uremică, hepatică, diabetică etc.) permit pătrunderea unor fragmente alimentare în căile respiratorii cu consecințe foarte grave.

Mobilizarea laringelui în timpul deglutiției este esențială pentru desfășurarea normală a timpului faringian. De aceea procesele patologice (carcinoamele laringian sau tiroidian, infecțiile cronice — lues, tuberculoză etc.) care imobilizează laringele, împiedicînd ascensiunea lui sub baza limbii în timpul cît bolul alimentar străbate laringele, pot provoca alterări grave ale deglutiției.

Timpul esofagian începe odată cu propulsarea bolului alimentar din hipofaringe în esofag. De aici se deplasează în jos datorită undelor peristaltice primare, declanșate prin pătrunderea bolului alimentar în esofag, de reflexul de deglutiție care deschide anticipat sfincterul esofagian inferior (SEI) adică înainte ca bolul alimentar să fi ajuns la acest nivel și a undelor peristaltice secundare declanșate de reflexe locale, mienterice. În intervalul dintre deglutiții, undele peristaltice încetează și SEI se închide. El rămîne închis pînă la sosirea undelor peristaltice următoare, împiedicînd regurgitarea conținutului gastric în esofag.

În rezumat deglutiția este un act reflex care declanșează succesiunea în timp și înlănțuirea a multiple mecanisme ce asigură progresiunea bolului alimentar din cavitatea bucală pînă în stomac; topografic ea se desfășoară în trei timpi succesivi: bucal, faringian și esofagian.

În primul timp, bolul alimentar excitînd istmul bucofaringian declanșează influxuri care stimulează efectorii. Aceștia, în timpul doi și trei al deglutiției, realizează trecerea bolului alimentar din faringe în esofag și de aici în stomac; trecerea spre stomac este realizată de undele peristaltice primare și secundare ale esofagului.

Acestea, în decurs de aproximativ 15 secunde, ajung la SEI și cardia, pe care o deschid.

De reținut, că lichidele, care progresează mai rapid prin esofag, „așteaptă" sosirea din urmă a undei peristaltice care le deschide trecerea spre stomac. Deși din punct de vedere anatomic cardia și SEI nu reprezintă sfinctere propriu-zise, funcțional ele împiedică refluarea conținutului gastric în esofag; segmentul diafragmatic al esofagului împreună cu cardia prezintă unele particularități funcționale care au permis conturarea noțiunii de joncțiune esogastrică. Deși la acest nivel există o îngroșare a stratului muscular circular sub forma unui sfincter, refluxul gastroesofagian este împiedicat în primul rînd de presiunea mai ridicată din esofagul terminal în raport cu cea din stomac, și doar în al doilea rînd de sfincterul pericardial (fig. 40.8).

Fiziopatologia deglutiției

Turburările deglutiției se traduc clinic prin apariția *sindromului disfagic* (tabelul 40.IV) care, după debut, evoluție și gradul tulburării, poate fi: recent (leziuni organice); progresiv (cancere, stenoze cicatriciale postcaustice); intermitent (diverticuli, hernie hiatală, cancere); paradoxal sau capricios (tulburări motoare sau leziuni ale organelor vecine). Din punct de vedere etiologic tipul leziunilor este foarte larg (tabelul 40.V).

După sediul tulburării se descriu disfagii bucofaringiene, de transport esofagian și sindrom esofagian pur. Afectările pot fi primare sau pot fi secundare unei compresii din afară sau altei afecțiuni.

Tabelul 40.IV

Manifestări clinice ale disfagiilor după sediu

Tipul	Caracteristici
I. Disfagia orofaringiană	— dificultatea trecerii bolului alimentar din cavitatea bucofaringiană în esofagul cervical — localizarea obstacolului în 1/3 superioară a esofagului
II. Disfagia de transport	— senzaţia de oprire a bolului alimentar la nivelul corpului esofagian; — senzaţia de opresiune retrosternală; — dureri ce iradiază în spate şi braţe — localizarea obstacolului în 1/3 mijlocie a esofagului
III. Disfagia esogastrică	— dificultatea de trecere a bolului alimentar la nivelul joncţiunii esogastrice; — localizarea obstacolului în 1/3 inferioară a esofagului

Tabelul 40.V

Etiologia tulburărilor deglutiţiei

A. Tulburarea fazei bucofaringiene	— afecţiuni neuropsihice — scăderea reactivităţii centrului deglutiţiei sau a receptorilor de la nivelul cărora este declanşat refluxul deglutiţiei — pareze şi paralizii ale musculaturii deglutiţiei — malformaţii congenitale velopalatine, laringiene — afecţiuni inflamatorii bucofaringiene de vecinătate — tumori benigne sau maligne ale istmului bucofaringian — tuberculoză sau lues cu localizări bucofaringiene — corpi străini
B. Tulburarea fazei esofagiene (sindrom esofagian)	— spasmul difuz al esofagului — acalazia — atonia difuză a esofagului — megaesofag — cardiospasm — hipertonia joncţiunii esogastrice — insuficienţa esogastrică — diverticuli esofagieni — stenoze esofagiene benigne sau maligne — cancer esofagian, tuberozitar, cardial — hernia hiatală — corpi străini — disfagii secundare unor boli generale: sclerodermia, miastenia gravis, sindrom Plummer-Vinson — stenoză peptică

Disfagiile bucofaringiene

Afecțiunile disfagice bucofaringiene se caracterizează prin oprirea bolului alimentar în cavitatea bucală sau prin dificultăți în progresiunea lui spre esofag. Ele se manifestă prin disfagie, pirozis, regurgitație și eructație și sînt produse de cancer faringian, afecțiuni neurologice etc. (tabelul 40.V).

Topografic, cauzele disfagiilor bucofaringiene pot fi consecința afectării : fie a etapei bucale a deglutiției ; fie a etapei faringiene a deglutiției ; fie a ambelor.

Disfagiile prin afectarea etapei bucale a deglutiției. Cel mai frecvent, etapa bucală a deglutiției este tulburată de leziuni dureroase acute sau cronice bucale : abcese dentare, glosite, tuberculoză sau sifilis lingual, angine, amigdalite, abcese periamigdaliene etc. Mai rar, ea este tulburată de :

- neoplasmele linguale care produc tulburări grave, mai ales ale deglutiției prin limitarea motilității limbii sau prin blocaj mecanic ;
- anomaliile congenitale ale limbii și mai ales ale palatului dur („gura de lup", palatoschisis etc.) precum și de leziunile palatinale distructive (luetice sau neoplazice) care tulbură inițierea deglutiției și determină refluarea nazală ;
- afecțiunile musculaturii masticatorii (trismus odontogen, tetanic, rahitic sau isteric), slăbirea forței de concentrație a musculaturii masticatorii (polimiozită, dermatomiozită), tulburarea transmisiei impulsului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare (miastenia gravis), leziuni periferice (traumatice, luetice sau neoplazice) ale perechilor V, VII, IX și X de nervi cranieni, care coordonează deglutiția sau scăderea marcată a secreției salivare (hipo sau asialică) tulbură mai ales deglutiția ;
- leziunile acute ale istmului orofaringian (post caustice) sau consecințele lor tardive (stenoze) provoacă dificultăți în evacuarea bolului alimentar din cavitatea bucală în faringe ;
- paralizia vălului palatin (isterică, postdifterică, variolică, paralizie bulbară, ramolisment cerebral, abcese sau tumori bulbare etc.) produce cele mai grave tulburări, deoarece în condițiile enunțate, alimentele pot reflua în nas, laringe și, respectiv, trahee.

Disfagiile prin afectarea etapei faringiene a deglutiției. Etapa faringiană a deglutiției transferă bolul alimentar în esofag. Ea poate fi tulburată de :

- inflamații acute ale faringelui ;
- corpi străini, stenoze cicatriciale, abcese reci retrofaringiene (din spondilitele cervicale tuberculoase), tumori benigne sau maligne ale faringelui ce jenează mecanic deglutiția prin însăși prezența lor ;
- leziuni nervoase centrale (accidente cerebro-vasculare, parkinsonism, siringomielie, poliomielită bulbară, scleroză laterală amiotrofică etc.) diminuînd forța de contracție a constrictorului faringian, fac imposibilă inițierea peristaltismului care concură la evacuarea conținutului faringian în esofag. În plus, leziunile nervoase centrale, făcînd imposibilă ridicarea vălului palatin, lichidele înghițite reflueazä pe nas.

De obicei anomaliile faringiene nu împiedică închiderea glotei prin contracția mușchilor adductori. În schimb, ele, pe de o parte, permit refluarea, în special a lichidelor, spre nas, și, pe de altă parte, nu permit sau fac dificilă evacuarea bolului alimentar din faringe în esofag. În plus, diverticulii Zenker (faringoesofagieni) sînt de fapt diverticuli esofagieni. Ei se dezvoltă pe peretele posterior al hipofarinxului (la joncțiunea faringo-esofagiană imediat deasupra gurii esofagului) și sînt consecința unei infecții a ganglionilor mienterici esofagieni pe care îi distruge, prin neurotoxine sau efect inflamator.

Fiziopatologia disfagiilor prin afectarea etapei de transport esofagian (sindromul esofagian)

Sindromul esofagian produce așa numitele *disfagii de transport.* Ele pot fi produse de afecțiuni esofagiene primare sau mediastinale, secundare (tabelul 40.VI). Toate acestea reduc, obstruează sau comprimă lumenul esofagian.

Tabelul 40.VI

Clasificarea și cauzele disfagiei esofagiene

I. Disfagia secundară unei afecțiuni esofagiene	**acalazia cardiei, spasmul difuz esofagian, tumorile benigne și maligne, esofagită peptică, stenozele benigne (peptice, postchirurgicale), sindromul Baret, inelul Schatzki, diverticuli esofagieni, corpi străini intraesofagieni**
II. Disfagia secundară unei afecțiuni de vecinătate	**adenopatii (neoplazice, hemopatii maligne) cancerul bronhopulmonar, gușă plonjantă, afecțiuni cardiace (pericardita, insuficiența cardiacă), anomalii costovertebrale**
III. Disfagii secundare unei afecțiuni generale	**afecțiuni neurologice (scleroza în plăci, accidente vasculare cerebrale), colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat), miastenia gravis, diabetul zaharat, anemia sideropenică (sindromul Plummer-Vinson)**

Mai exact, disfagiile de transport pot fi produse de cauze *endocavitare* (corpi străini — cauză frecventă la copii —, stricturi esofagiene de diverse etiologii — caustice, traumatice, inflamatorii, postoperatorii, postiradiere etc., tumori benigne dezvoltate pe lumen — granulom, papilom, adenom, polipi solitari sau multipli etc.), *intraparietale* (chisturi, leiomioane, fibroame, neurinoame, tumori maligne infiltrante, ulcerovegetante sau poliploide, epitelioame maligne spinocelulare și endocarcinoame) și *paraesofagiene* (anevrisme ale aortei toracice, guși plonjante, tumori mediatinale).

Din punct de vedere fiziopatologic sindromul esofagian (disfagiile de transport) poate fi produs de:

Tulburările funcționale ale esofagului (dischinezia esofagiană) reflectă alterări ale motilității esofagiene) (tabelul 40.VII). Acestea pot interesa întreg esofagul sau numai segmente limitate. Alterări difuze apar în: spasmul difuz, acalazie, atonia difuză, megaesofagul. Tulburări sementare apar în hipertonia joncţiunii esogastrice, acalazia cricofaringiană.

Spasmul difuz al esofagului este caracterizat prin contracţii repetate, prelungite şi de mare amplitudine de-a lungul esofagului. El este condiţionat de modificări degenerative ale nervului vag.

Tabelul 40.VII

Clasificarea tulburărilor de motilitate esofagiană

I. Primară	1. Acalazia cardiei, lipsa relaxării de cauză controversată 2. Spasmul difuz esofagian apare de obicei la vîrstnici şi se caracterizează prin contracţii aperistaltice
II. Secundară	1. Colagenoze: sclerodermie, lupus eritematos diseminat, dermatomiozită 2. Afecţiuni neurologice: scleroză în plăci, accidente vasculare cerebrale, parkinsonism 3. Afecţiuni musculare, miastenia gravis 4. Infecţii: boala Chagas 5. Afecţiuni metabolice: diabet zaharat, alcoolism 6. Esofagită peptică 7. Afecţiuni endocrine: mixedem, hipertiroidism 8. Diverse, vagotonie, administrare de probantin

Acalazia (dilataţia esofagiană idiopatică) este caracterizată prin degenerescenţa celulelor ganglionare ale plexului mienteric, însoţită de leziuni degenerative ale fibrelor vagale şi de reducere a numărului de celule din nucleul dorsal al vagului. Aceste leziuni realizează o adevărată denervare intrinsecă urmată de atrofia musculaturii netede a esofagului. De aceea, contracţiile primare şi secundare sînt abolite (persistă numai cele terţiare), motilitatea sfincterului esofagian inferior devine anormală, iar deglutiţia nu-l mai poate relaxa. Atrofia musculaturii netede, absenţa peristaltismului şi insuficienta relaxare a segmentului esogastric, constituie cauzele dilataţiei esofagului cu stagnarea alimentelor deasupra obstacolului. Dacă leziunea nervoasă interesează şi plexul ganglionar mientric şi betareceptorii simpatoadrenergici, acalazia se asociază cu spasmul joncţiunii esogastrice. Patogenia bolii este legată şi de scăderea niveluilui VIP local.

Atonia difuză a esofagului este determinată de atrofia musculaturii netede şi de leziuni reduse ale musculaturii striate şi ţesutului conjunctiv. Datorită acestor leziuni, contracţiile peristaltice primare ale esofagului sînt abolite şi înlocuite cu contracţii terţiare, apropulsive. Radiologic, esofagul apare inert.

Megaesofagul apare ca o consecinţă a lipsei structurilor care asigură inervaţia intrinsecă a organului. În megaesofag, ca şi în acalazie, joncţiunea esogastrică se deschide cu dificultate, datorită abolirii undelor peristaltice eficiente.

Hipertonia joncțiunii esogastrice este determinată de abolirea reflexului de deschidere a cardiei (leziuni organice ale sistemului nervos intrinsec sau extrinsec), sau de reflexe declanșate de durerea esofagiană. În general hipertonia indică hiperfuncționalitatea sistemului nervos intramural al esofagului, condiționată de dureri retrosternale, spasm difuz esofagian, esofagită peptică, ulcer sau cancer esofagian, cancer al cardiei etc.

Disfuncția sfincterului superior al esofagului, sau *acalazia cricofaringiană* este consecința lipsei de coordonare între contracția constrictorului faringian și relaxarea sfinctetului esofagian superior. În momentul ajungerii bolului alimentar la nivel faringo-esofagian, deschiderea gurii esofagiene întîrzie, musculatura faringiană fiind contractată la maximum. Deschiderea gurii faringiene care întîrzie creează, pe de o parte, hipertensiune intrafaringiană și, pe de altă parte, posibilitatea aspirației de particule alimentare în căile respiratorii. Hipertensiunea intrafaringiană, în condițiile unor factori favorizanți (predispoziție, atrofie senilă etc.), forțînd peretele musculaturii faringiene, constituie începutul dezvoltării diverticulului.

Evoluția lui este lentă și progresivă și inițial asimptomatică. În stadiile tardive cînd atinge dimensiuni mari, diverticulul produce compresiuni, presiuni esofagiene, disfagie, senzație de sufocare și stagnare a alimentelor, cu regurgitarea unor particule alimentare, nedigerate (ingerate de 2—3 zile), cu miros fetid, inflamații diverticulare și bronhopneumonii de deglutiție, prin reflux nocturn. El poate comprima o serie de organe de vecinătate sau mediastinale producînd răgușeală (compresiune pe frenic), nevralgii traheale, cefalee și compresiunea venelor gîtului, hipersalivație și tulburări pupilare (compresiunea simpaticului), amețeli, lipotimii etc.

Condițiile de apariție a acestei disfuncții : accidente vasculare cerebrale, leziunile periferice ale vagului, sindromul pseudobulbar, poliomielita, astenia, dermatomiozita mușchiului cricofaringian și, mai rar, stări nevrotice *(globus histericus)*.

Cardiospasmul se caracterizează prin obstrucția completă a lumenului esofagian, care se instalează brusc, cedează rapid și se manifestă prin oprirea tranzitului bolului alimentar, însoțită de o senzație de presiune retrosternală. Se disting : *cardiospasmul esențial*, stări spastice fără cauză definită, neînsoțit de dilatație esofagiană și *cardiospasmul secundar* altor afecțiuni sau unor excitații cu punct de plecare esofagian : cateterism, corpi străini, inflamații, ulcer, carcinoame esofagiene etc.

Acalazia esofagiană, cardiospasmul, acalazia cardiei, spasmul difuz esofagian și megaesofagul idiopatic sînt variante ale aceleiași boli cu etiologie necunoscută, caracterizată prin dilatația (de dimensiuni variate) a corpului esofagului (megaesofag) deasupra unui segment terminal efilat (cardiospasm) și prin trei tulburări ale dinamicii esogafiene (tabelul 40.VIII) : absența peristaltismului de-a lungul întregului esofag ; prezența de unde terțiare cu amplitudine mică sau înaltă ; relaxarea completă a sfincterului distal esofagian.

Aceste tulburări creează dificultăți în evacuarea bolului alimentar și creșterea presiunii sfincteriene în repaos. Cauza lor : leziuni în nucleul central al vagului și în fibrele vagale, în plexul intramural și în fibrele musculare netede. Este vorba deci de leziuni întinse, localizate la diferitele nivele ale sistemului neuromuscular esofagian, atribuite fie unui virus neurotrop care ar ataca selectiv neuronii nucleului vagal și apoi s-ar extinde de-alungul axionilor vagului, fie un mecanism (auto)imun.

Tabelul 40.VIII

Diagnosticul diferențial dintre acalazia cardiei și spasmul difuz esofagian

	Acalazia cardiei	Spasm difuz esofagian
Clinic		
— Disfagia	întotdeauna prezentă	obișnuit prezentă
— Durerea	în 2/3 din cazuri în stadiu inițial	prezentă
— Regurgitația	prezentă	absentă
Radiologic		
— Dilatarea esofagului	prezentă	absentă
Manometric		
— Presiunea SEI	crescută (rareori normală)	normală (rareori crescută)
Contracțiile peristaltice	întotdeauna absente	ocazional prezente
Contracții de amplitudine mare	absente	prezente

De reținut că:

— carcinomul care complică acalazia (în 10% din cazuri) poate fi cauza retenției de alimente și a profilării bacteriene;

— uneori acalazia poate fi consecința unei tumori localizată la nivelul joncțiunii gastroesofagiene;

— alteori acalazia poate să apară în cancerele pancreatice, bronhice sau gastrice sau în limfoamele esofagului inferior;

— hipotonia sau insuficiența esofagiană permite refluxul conținutului gastric în esofag, datorită absenței, reducerii sau anomaliilor tonusului de repaus al cardiei.

Tulburările organice ale esofagului se referă la:

Diverticulii esofagieni, adevărate deformări ale mucoasei și submucoasei care herniază prin breșe ale straturilor musculare. Ei au formă de saci de dimensiuni variate, suspendați la diverse nivele ale esofagului cu care comunică printr-un orificiu. Diverticulii au peretele constituit din mucoasa atrofică, submucoasa hipertrofiată și musculoasa redusă la cîteva fibre musculare. Existența lor produce dificultăți de deglutiție care apar după umplerea sacului herniar cu alimente; sacul herniar plin comprimă esofagul din afară. Stagnarea alimentelor în diverticul, permite apariția de procese inflamatorii locale (flegmoane, supurații, perforații) care duc, frecvent, la inaniție. În unele cazuri conținutul acestor diverticuli poate reflua, generînd pneumonii de aspirație.

Factorii etiopatogenici sînt intricaţi: mecanici, inflamatori, tulburări dinamice, anomalii de dezvoltare etc. Aceasta explică de ce împărţirea clasică în trei grupe a diverticulilor (de pulsiune, tracţiune şi micşi), deşi arbitrară, rămîne valabilă.

Diverticulii de pulsiune apar cu predilecţie la nivelul încrucişării esofagului cu bronhia stîngă (diverticuli bronhici) sau imediat deasupra diafragmului (diverticuli epifrenici) deci în vecinătatea celor două sfinctere ale esofagului. Localizarea lor sugerează că ar fi consecinţa, pe de o parte, a hipertensiunii intraluminale, la rîndul ei consecinţa contracţiilor peristaltice crescute care ar împinge mucoasa esofagiană prin punctele slabe ale stratului muscular şi, pe de altă parte, a tulburărilor dinamicii sfincteriene. El se asociază, dealtfel, frecvent cu afecţiuni esofagiene care tulbură funcţia sfincteriană (acalazie, hernie hiatală, dischinezii).

Diverticulii de tracţiune, la început asimptomatici, sînt localizaţi cel mai frecvent în apropierea bifurcaţiei bronhice şi atribuiţi inflamaţiei ganglionilor limfatici de vecinătate sau altor inflamaţii periesofagiene: pleurezii, pericardite, mediastinite. Acestea, în timpul evoluţiei lor, produc scleroza esofagiană, şi, ulterior, prin retracţia ţesutului cicatricial, exercitînd tracţiuni asupra peretelui esofagian, produc un sac herniar (diverticulul). În patogenia acestui tip de diverticul, se adaugă uneori, cu rol patogenetic principal, presiunea crescută intraluminală (factorul de propulsie). Probabil că în aceste cazuri modificările peretelui esofagian, consecutive inflamaţiei de vecinătate, constituie doar condiţiile favorizante pentru formarea diverticulului.

Stenozele esofagiene (tabelul 40.IX) sînt determinate de leziuni organice ale esofagului (cancer, cicatrici, diverticuli etc.), compresiuni din afară (tumori, chiste mediastinale etc.), sau de corpi străini înghiţiţi (monede, fragmente osoase, dentare). După natura şi modul de instalare, unele din împrejurările etiologice enumerate provoacă stenoze acute, care se accentuează şi se autoîntreţin secundar, prin spasmul sau procesele inflamatorii locale pe care le produc. De cele mai multe ori, leziunile postcaustice produc stenoze întinse chiar pe întreg traseul esofagului.

Tabelul 40.IX

Cauzele stenozei esofagiene

1. Esofagită de reflux
2. Cancerul esofagian
3. Esofagită acută postcaustică
4. Maniloză esofagiană
5. Tumorile benigne esofagiene
6. Congenitală
   a. inelul esofagian interior (Schatzki)
   b. atrezie
7. Compresiune extrinsecă
8. Idiopatică

Deasupra lor apar dilataţii ale esofagului (uneori de dimensiuni impresionante) care permit acumularea de alimente (mai puţin de lichide care traversează mai uşor stenoza) şi apariţia de unde antiperistaltice care determină evacuarea conţinutului prin cavitatea bucală.

Disfagiile, mai ales cele cauzate de stenozele postcaustice sau de cancere, produc denutriţie, prin diminuarea cantitativă pînă la suprimarea conţinutului intestinal absorbabil.

Se descriu şi disfagii secundare (de însoţire) care pot să apară în cadrul altor boli, ca *sindromul Plummer-Vinson* în asociere cu anemie hipocromă, glosită şi aclorhidrie, sclerodermie etc.

Refluxul gastro-esofagian reprezintă o entitate fiziopatologică aparte. El este caracterizat prin flux retrograd al conținutului gastric în esofag. (Poate fi studiat și în cadrul tulburărilor de motilitate gastrică.)

Refluxul gastroesofagian apare în mod fiziologic la sugari (acalazia sugarului) și chiar la adult, cînd de obicei nu se însoțește de manifestări clinice sau de leziuni esofagiene.

Atunci cînd determină simptomatologie, se poate afirma că refluxul gastroesofagian devine patologic. El apare în numeroase condiții:
— după exereza chirurgicală a sfincterului esofagian distal;
— idiopatic, atribuit unei tulburări primare a componenței sfinctetului esofagian distal;
— secundar sclerodermiei, intervențiilor chirurgicale pe cardia (cardioplastie), gastrectomiilor polare superioare ce suprimă cardia, vagotomiilor tronculare, neuropatiei diabetice etc.
— prin alterarea mecanismelor eso-gastrice antireflux, asociată cu insuficiența mecanismelor pilorice antireflux.

Consecințele reprezintă efectele nocive ale unui amestec de HCl, pepsină, săruri biliare și enzime pancreatice esofagită peptică, ulcer esofagian și chiar stenoză esofagiană, care contribuie la agravarea refluxului.

Uneori refluxul, evident cardial, nu se însoțește de manifestări clinice; alteori pirozisul și regurgitația orală a unui lichid acru sau amar nu se însoțește, endoscopic, de esofagită (mucoasă esofagiană de aspect normal).

Aceste precizări duc la concluzia că, singur, refluxul gastro-esofagian nu este suficient pentru a produce esofagită de reflux. În afara refluxului, în producerea esofagitei mai intervin desigur și alți factori:
— rezistența redusă a mucoasei esofagiene (constituită dintr-un epiteliu stratificat) la acțiunea clorhidro-peptică a sucului gastric. În explicarea scăderii rezistenței mucoase esofagiene, trebuie ținut seama că în mod normal secrețiile esofagiene fiind reduse, este redusă și capacitatea ei de tamponare a acidității gastrice. În schimb, mucoasa esofagiană, ca și cea gastrică, este impermeabilă pentru H^+;
— rezistența mai crescută a straturilor profunde ale mucoasei, care explică, dealtfel, raritatea ulcerelor și a perforațiilor esofagiene;
— factorii agresivi: HCl în concentrații mari, scăzînd pH esofagian sub doi, poate produce leziuni ale mucoasei (frecvența esofagitei crește la cei cu hiperaciditate gastrică mare*; prezența pepsinei crește agresivitatea sucului gastric (la pH = 2 pepsina are activitate proteolitică maximă); sărurile biliare potențează efectele nocive ale sucului gastric și pepsinei (măresc permeabilitatea membranelor celulelor mucoasei esofagiene H^+ și alterează diferența de potențial electric transmucosal);
— factorii de apărare ineficienți (reducerea constituenților salivari, bicarbonatul și polizaharidele sulfatate (care la normal tamponează HCl și inactivează pepsina), alungirea timpului de contact al mucoasei esofagiene prin rărirea undelor peristaltice secundare care prelungesc timpul de evacuare în stomac a lichidelor refluate.

Inflamația mucoasei esofagiene produsă de reflux accentuează, ea însăși, insuficiența sfincterului gastroesofagian; inflamația determină alterări de motricitate a esofagului distal.

---

* La bolnavi cu sindromul Zollinger-Ellison esofagita este extrem de rară.

Refluxul gastro-esofagian depinde în mare măsură de amplitudinea secreţiei şi evacuării stomacului, de refluxul duodeno-gastric. Toate acestea explică frecvenţa crescută a refluxului după vagotomie chirurgicală sau farmacologică, precum şi în cazurile de reflux duodeno-gastric.

În concluzie, refluxul gastro-esofagian se caracterizează prin trei tulburări funcţionale ale sfincterului esofagian distal:

— incompetenţa funcţională în condiţii bazale, datorită tulburării funcţionale ale muşchiului circular care formează aşa numitul sfincter esofagian distal;

— diminuarea presiunii sfincteriene în timpul alimentaţiei;

— diminuarea competenţei sfincterului esofagian distal la creşterea presiunii intraabdominale. La normal, aceasta din urmă creşte de două ori presiunea sfincteriană printr-un mecanism nervos; la cei cu incompetenţă funcţională în aceleaşi condiţii; creşterea este de aproximativ jumătate din cea normală. Aceasta explică de ce refluxul apare în timpul activităţii fizice sau prin distensie gastrică.

DEFECAŢIA

Noţiuni de fiziologie

Ultima verigă a digestiei este defecaţia, adică evacuarea conştientă din ampula rectară a materiilor fecale. Această ultimă verigă a digestiei este, ca şi prima (formarea bolului alimentar), un act reflex complex avînd componente voluntare şi involuntare. De aceea ea este descrisă în cadrul fazei conştiente a digestiei*.

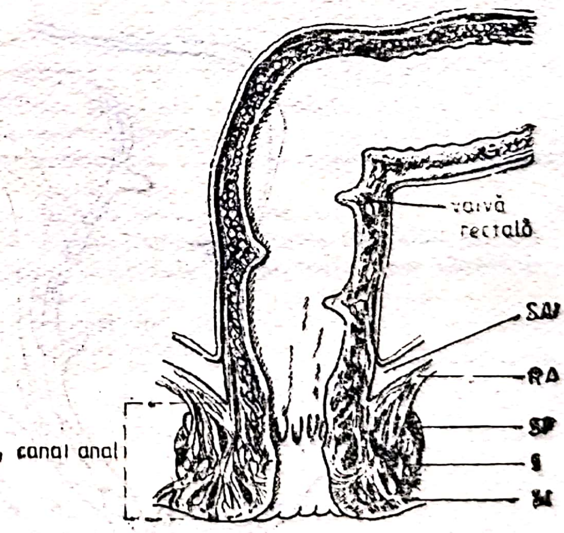


Fig. 40.9. —Schema sfincterelor anale: S.A., : Sinfecterul anal intern; S.C.: Sfincterul subcutanat; S: Sfincterul superficial; P: Sfincterul profund.

Între două defecaţii rectul este gol. O parte din conţinutul colonului distal este împins sub presiunea realizată de contracţiile colonului spre zona pelviană fixă şi de aici în ampula rectală. Aceasta este destinsă şi prin stimularea mecanoreceptorilor sînt declanşate o serie de fenomene motoare care se intrică cu senzaţia de defecaţie. Cînd, din motive sociale sau ocupaţionale, defecaţia nu este posibilă, voluntar este crescut tonusul sfincterului anal şi scăzut tonusul în ampula rectală. Se reduce astfel presiunea intrarectală şi consecutiv senzaţia de defecaţie. În mod normal la o presiune intrarectală de 40—50 mmHg colonul care este stimulat puternic se scurtează prin concentraţia musculaturii longitudinale. Concomitent sînt relaxate sfincte releanale intern şi extern (fig. 40.9). Prin participare voluntară este crescută presiunea intraabdominală (oprirea respirației în inspirație, coborîrea diafragmului și contracția musculaturii peretelui abdominal), care favorizează evacuarea în exterior a bolului fecal din ampula rectală.

---

*.... Cele cinci care rămîn, din care cel dintîi este deschizătura tubului intestinal se cheamă organe ale acţiunii (Legea lui Manu—sec, 13—7. î. Ch. Cartea II-a. 91).

Stimulii care declanșează reflexul complex al defecației pornesc de la mecanoreceptorii ampulei rectale destinse de bolul fecal. Ei ajung pe calea aferențelor vagale (fig. 40.10), via ganglionul mezenteric inferior, la centrii lombosacrați ai defecației (segmentele S 2—4 din măduva sacrată) și de aici la nivelul nucleului vagal și respectiv la proiecția lui corticală.

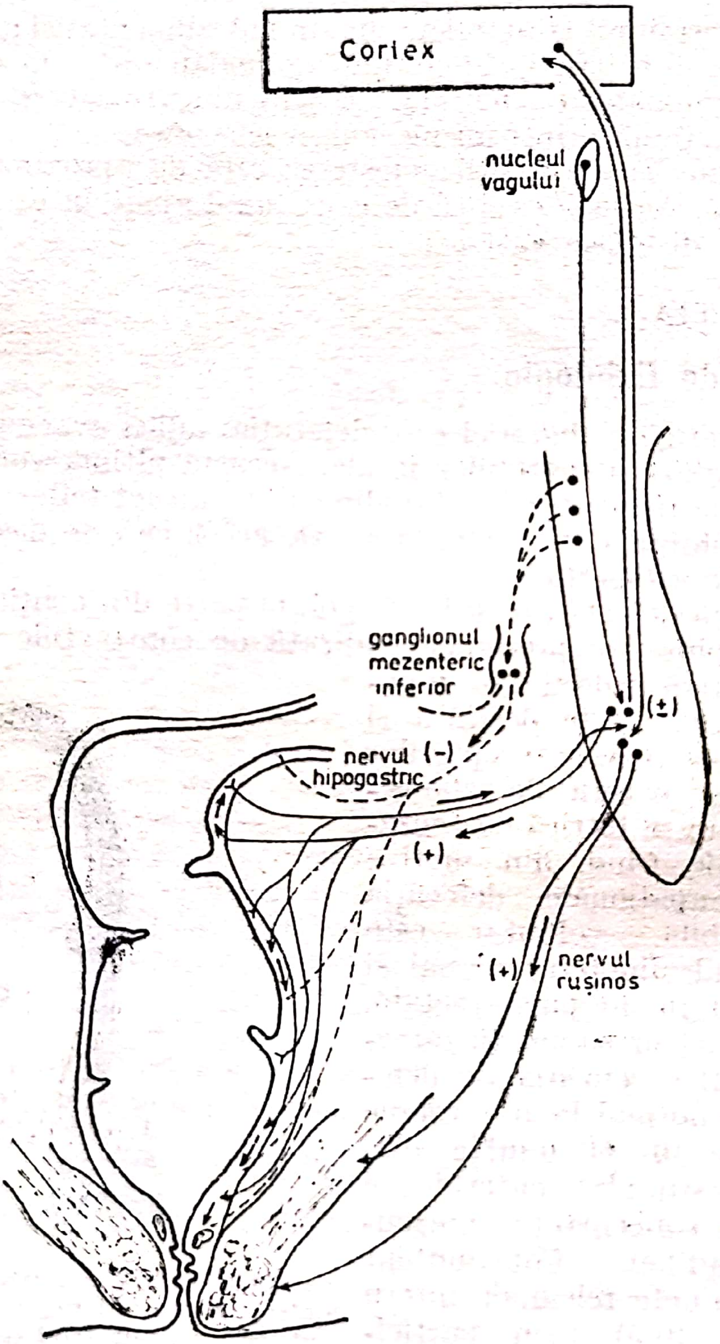


Fig. 40.10. — Reglarea defecației.

Senzația de defecație prin eferentele nervului hipogastric și a celui rușinos declanșează totalitatea reacțiilor care conduc, prin relaxarea voluntară a sfincterului anal extern, la evacuarea bolului fecal din ampula rectală.

unea intraabdominală (oprirea respirației în inspirație, coborîrea diafragmului și contracția musculaturii peretelui abdominal), care favorizează evacuarea în exterior a bolului fecal din ampula rectală.

Stimulii care declanșează reflexul complex al defecației pornesc de la mecanoreceptorii ampulei rectale destinse de bolul fecal. Ei ajung pe calea aferențelor vagale (fig. 40.10), via ganglionul mezenteric inferior, la centrii lombosacrați ai defecației (segmentele S 2—4 din măduva sacrată) și de aici la nivelul nucleului vagal și respectiv la proiecția lui corticală.

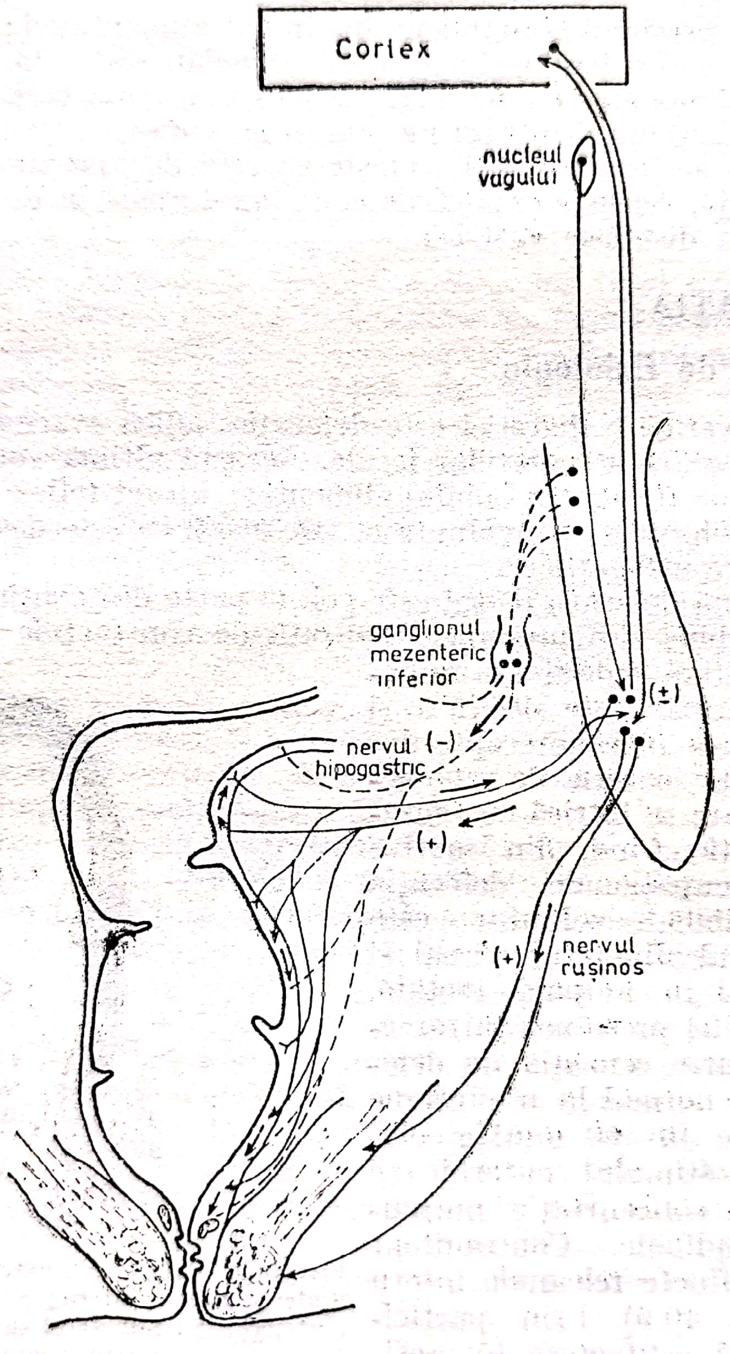


Fig. 40.10. — Reglarea defecației.

Senzația de defecație prin eferentele nervului hipogastric și a celui rușinos declanșează totalitatea reacțiilor care conduc, prin relaxarea voluntară a sfincterului anal extern, la evacuarea bolului fecal din ampula rectală.

Aferențele reflexului de defecație sînt nervii rușinoși interni (fig. 40.9) care inervează sfincterul anal extern și fibrele parasimpatice sacrate (S_2-S_4) cu efect inhibitor asupra sfincterului anal. Fibrele simpatice din L_1-L_2 cresc tonusul sfincterului anal intern, realizînd contracția lui.

La noul născut, distensia rectală exercitată de către materiile fecale determină un reflex spinal, care produce relaxarea sfincterului intern, contracția colonului și rectului, urmată de defecație. În primii ani de viață se dezvoltă tonusul sfincterului anal extern și reflexul se subordonează centrilor nervoși superiori, iar defecația are loc numai ca urmare a relaxări voluntare a sfincterului anal extern.

Reflexul de defecație mai poate fi declanșat prin stimularea diverselor segmente ale tubului digestiv. De exemplu, la sugari, prin reflex gastrocolic, cînd stomacul este destins de alimente; la adult, reflexul gastrocolic explică senzația de defecație care apare după micul dejun, cînd, pe lîngă componente necondiționate, intervin componente condiționate.

La adult, factorii condiționați la timp, declanșează defecația în condiții anumite și la o anumită oră, iar modificarea lor poate fi urmată de tulburări profunde de defecație.

Fiziopatologia defecației

Actul complex al defecației este perturbat în afecțiuni neurologice și în afecțiuni anorectale (tabelul 40.X). Perturbarea se traduce prin incontinență, tenesme și pierderea simțului discriminatoriu pentru conținutul rectal. Incontinența de materii fecale pasageră (în come) sau definitivă poate fi consecutivă unor afecțiuni ale nevraxului (traumatice, inflamatorii, degenerative sau tumorale), unor boli ale conductului anorectal (traumatisme, inflamații, tumori).

Tabelul 40.X

Tulburările defecației și cauzele lor

Incontinența	— afecțiuni ale nevraxului — traumatisme, — inflamații, afecțiuni degenerative, tumori — come — leziuni ale „cozii de cal” — traumatisme ale sfincterului anal extern (inclusiv cele chirurgicale sau obstetricale) — tumori anorectale — tumori rectale
Tenesmele	— inflamația mucoasei rectale — tumori rectale
Pierderea simțului discriminatoriu pentru conținutul rectal (gaze, lichide sau solide):	— inflamații anorectale — tumori anorectale

Inflamația și tumorile rectale se manifestă clinic uneori prin tenesme și alteori prin pierderea simțului discriminatoriu pentru conținutul rectal : incapacitatea de a selecta şi interpreta diferenţa între gaze, lichide sau materie solidă.

Defecaţia poate fi tulburată şi prin :

— inhibiţia voită : motive ocupaţionale, sociale, lipsă de confort etc ;
— inhibiţia reflexă : hemoroizi, fisuri anale şi perianale ;
— insuficienţa musculaturii peretelui abdominal : atonia peretelui abdominal întîlnită la multipare, obezitate, debilitate fizică, emfizem pulmonar, insuficienţă diafragmatică, hernie ombilicală, evisceraţii etc. ;
— insuficienţa funcţională sigmoidorectală : inflamaţii perirectosigmoidiene ; ptoză sau deplasări sigmoido-rectale etc. ;
— insuficienta deschidere a sfincterelor anale în aşa zisa ocluzie rectală.

BIBLIOGRAFIE

ADAMS H. et al., *Diagnosis of Crohn's Disease,* Digestive Disease and Sciences, 1980, **25**, 211—215.

AKDAMAR K., ERTAN A., AGRAWAL N. M., McMAHON F. G. and RYAN J.; *Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers.* Gastrointest. Endosc., 1986, **32**, 78—80.

ANDRESEN T. et al., *Randomized trial of diet and gastroplasty compared with diet alone in morbid obesity.* N. Engl. J. Med., 1984, **310**, 352—356.

ARIAS I. (Ed.) *The liver: Biology and Pathology,* Raven Press, New York, 1982.

ARMBRECHT U. et al., *Nutrient malassimilation after total gastrectomy and possible intervention.* Digestion, 1987, **37**, Suppl. 1, 56—60.

ARUTIUNIAN V. M. et al., *Role of catecholaminss in the development of gastric and duodenal mucosal lesions in patients with periodic disease.* Tor. Arkh. 1987, **59**, 26—28.

ASHLEY S. W., CHUNG L. Y. *Measurements of gastric mucosal blood flow by hydrogen gas clearance.* Circ. Res., 1964, **14**, 164—168.

AUDIGIER, J. C., *Cancer de l'estomac.* Rev. Prat., 1990, **40**, 965.

AUZEPY P., *Reanimation et appareil digestif.* Rev. Prat., 1990, **40**, 273.

BALDONEDO CERNUDA R. F. et al., *Experimental study of massive proximal intestinal resection. I. Weight development and histologic and ultrastructural changes of the residual intestine.* Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig., 1984, **65**, 129—135.

BARKIN S. J. et al., *Difficult Problems in Gastroenterology.* Year Book, Medical Publ., London, 1988.

BARISH C. F., CASTELL D. O., RICHTER J. E., *Graded esophageal baloon distention: A new provocative test for non cardiac chest pain.* Dig. Dis. Sci., 1986, **31**, 1292—1298.

BARNETT J. L., OWYANG C., *Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility.* Gastroenterology, 1988, **94**, 739—744.

BARTH X., LOMBART-PLATET R., *Thromboses hémoroïdalles externes.* Rev. Prat., 1990, **40**, 849.

BARTH X., LOMBART-PLATET R., *Fissure anale.* Rev. Prat., 1990, **40**, 851.

BAUERFEIND P., RITTER C. V., HOF R., HOF A., FISCHER J., HINDER R., BLUM A. L., *Are miscrospores suitable measurements of mucosal blood flow?* Hepatogastroent., 1986, **33**, 40.

BECKER V., *Pathological anathomy and pathogenesis of acute pancreatitis.* World J. Surg. 1981, **5**, 303.

BENJAMIN S. B., ROCHTER J. E., CORDOVA J. M., CASTELL D. O., *Prospective manometric evaluation with pharmacologic provocation of patients with suspected oesophageal motility dysfunction.* Gastroenterology, 1983, **84**, 893—901.

BEREZIN S. et al., *Hemorrhage and shock due to intestinal malabsorption.* Pediatr. Emerg. Care, 1986, **2**, 91—92.

BERGOZ R., *Malabsorbtion par déficite de dissacharidases.* Med. et Hyg., 1982, **40**, 3058.

BERNIER J. J., *Gastro-entérologie,* vol. 1, 2, Flammarion Médicine Sciences, Paris, 1986.

BERNADES P., HUGUIER M., *Maladies du pancréas exocrine.* Editions Doin, Paris, 1987.

BERNADES P., *Histoire naturelle de la pancréatite chronique.* Méd. et Hyg., 1989, **47**, 2647—2651.

CAPITOLUL 41

Fiziopatologia fazei vegetative a digestiei*

MARCEL SARAGEA

> Oamenii care citesc în timpul mesei nu digeră ceea ce citesc şi nu pricep ceea ce mănîncă.
>
> Proverb gastronomic

Se poate considera că faza vegetativă a digestiei începe în stomac şi se termină la nivelul rectului; momentul defecaţiei aparţine fiziopatologic fazei conştiente a digestiei. În cursul etapei vegetative, în cadrul sistemului digestiv, se petrec fenomene importante, secretorii şi motorii, care au ca scop desăvîrşirea distrugerii macromoleculelor introduse în organism în cursul fazei conştiente şi absorbţia micromoleculelor formate, în structurile intestinale specializate, urmate de constituirea materiilor de eliminat în timpul cronologic al defectaţiei.

Faza vegetativă poate cuprinde astfel mai multe etape distincte, atît cronologic, cît şi ca semnificaţie fiziologică: activitatea secretorie a stomacului (formarea chimului gastric), activitatea motorie a stomacului, activitatea secretorie complexă a intestinului, pancreasului şi ficatului (formarea chilului intestinal — fenomen ce aparţine, sintetic, celui de exsudaţie proteică), activitatea motorie a intestinului, digestia intraluminală a complexului chilului intestinal (absorbţia acestui complex) şi, în final, formarea materiilor fecale.

Fiecărei faze cronologice şi fiziologice îi se descriu momente de dezechilibru, de abordare fiziopatologică. Tulburarea digestiei intraluminale intestinale poate fi discutată în cadrul fiziopatologiei maldigestiei; modificările de absorbţie pot fi discutate în cadrul sindromului de malabsorbţie.

FIZIOPATOLOGIA SECREŢIEI GASTRICE

Prin structurile şi funcţiile sale, stomacul, pe de o parte, secretă suc gastric, care îmbibă bolul alimentar şi, pe de altă parte, sub acţiunea acidului clorhidric, pepsinei, catepsinei, lipazei etc., îl transformă în chim gastric. Acesta, sub acţiunea tonusului şi a peristalticii stomacului este evacuat în duoden. Altfel spus, formarea chimului gastric şi evacuarea lui în duoden sînt rezultatul acţiunii pe care o exercită simultan sucul, tonusul şi motilitatea gastrică asupra bolului alimentar. Debutul acestei acţiuni, care reprezintă faza cefalică de reglare a activităţii motorii şi secretorii a stomacului, este guvernat de aceleaşi mecanisme ca cele care guvernează aportul de alimente şi formarea bolului alimentar. Ele fac parte din comportamentul motivaţional al alimentaţiei care în faza gastrică de formare a chimului, prin mecanisme feedback negative este inhibat de stomacul „plin". Acesta, fiind destins de bolul alimentar ajuns în stomac, prin acţiunea asupra mecanoreceptorilor gastrici, stimulează centrul hipotalamic al saţietăţii care, inhibînd senzaţia de foame, suspendă aportul de alimente.

---

* Bibliografia este comună cu cea de la Cap. 40 (v. pag. 544).

În acest context, după evacuarea chimului gastric, stomacul „gol”, prin „contracțiile de foame”, reprezintă unul din semnalele care, reducînd tonusul centrului hipotalamic al sațietății, stimulează indirect centrul senzației de foame. Prin caracterul lor, uneori dureros, contracțiile de foame transformă senzația de foame într-o necesitate imperioasă de alimentare. Este vorba de schematizarea unora din mecanismele (în realitate mult mai complexe) care, pe de o parte, adaptează funcțiile stomacului la necesități, și, pe de altă parte, le integrează, împreună cu modificările metabolice interdigestive, în comportamentul motivațional al alimentației.

NOȚIUNI DE MORFOHISTOLOGIE ȘI FIZIOLOGIE

Anatomic, se descriu patru regiuni gastrice cu structură și funcții diferite (fig. 41.1):

— regiunea cardială, constituită dintr-o mică zonă în jurul orificiilor esofago-gastric;

— regiunea fundică, situată deasupra unei linii orizontale care trece prin cardie, conține aer și nu se umple niciodată cu alimente;

— corpul gastric vertical, situat distal de o linie care continuă verticala micii curburi; și

— regiunea antro-pilorică orizontală, al cărui diametru scade progresiv, în ultima parte fiind constituită din canalul piloric ce se deschide prin orificiul piloric în duoden.

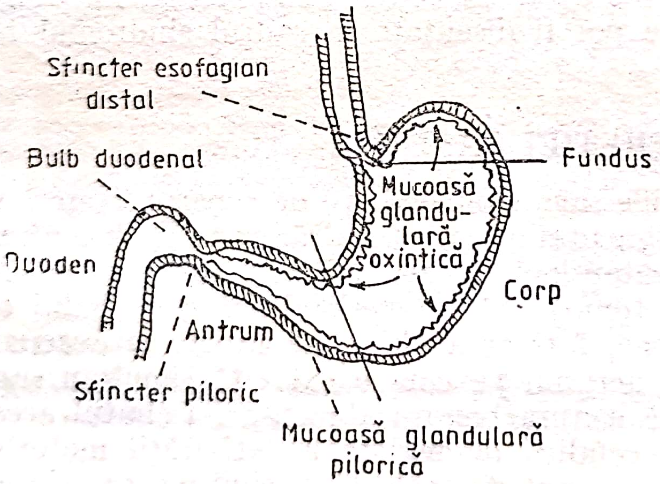

Sfincter esofagian distal
Bulb duodenal
Fundus
Mucoasă glandulară oxintică
Duoden
Corp
Antrum
Sfincter piloric
Mucoasă glandulară pilorică

Fig. 41.1 — **Regiunile anatomice ale stomacului.**

Porțiunea verticală a stomacului, formată din fundul și corpul gastric, secretă constituenții principali ai sucului gastric și este denumită *pars digestoria*, acidă; porțiunea orizontală, cu pereți musculari puternici constituie *pars ejectoris*, alcalină.

Peretele stomacului este alcătuit din mucoasa, de culoare rozată (diferită de cea esofagiană de culoare albă sidefie, conferită de epiteliul său pluristratificat, dar asemănătoare culorii mucoasei duodenale), corionul mucoasei, musculatura mucoasei și submucoasa.

Mucoasa gastrică

Mucoasa gastrică cuprinde epiteliul, corionul și musculatura mucoasei.

Epiteliul, după sediu și funcție, este de suprafață (acoperire) și glandular.

Epiteliul de suprafață este format din celulele cilindrice mucosecretorii, numite celule mucoase de acoperire (fig. 41.2), cu durata de viață scurtă. Pe suprafața lui se deschid mici orificii (cripte sau foveole) ale unor invaginații infundibuliforme, mai profunde în regiunea antrală; în fundul lor se deschid 5—7 glande gastrice. Epiteliul secretă o gamă variată de mucine care, în parte, intră în structura sucului gastric și, în parte, constituie un strat de protecție împotriva agresiunii clorhidropeptice a sucului gastric.

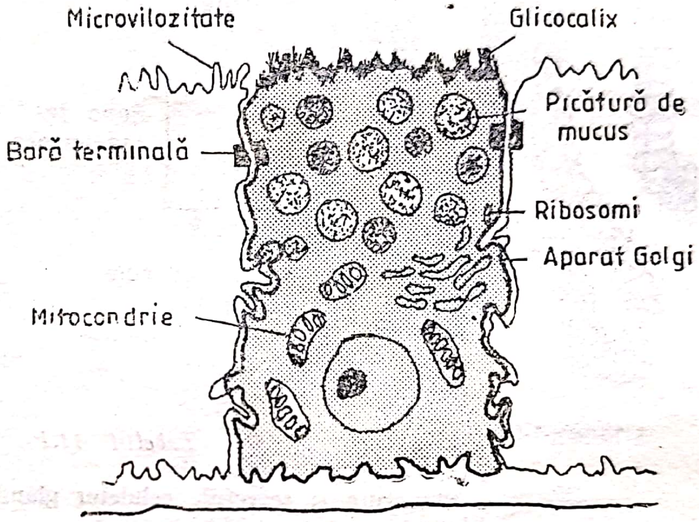

Microvilozitate
Glicocalix
Picătură de mucus
Bară terminală
Ribosomi
Aparat Golgi
Mitocondrie

Fig. 41.2. — Celula mucoasă de suprafață.

Epiteliul glandular este constituit, în raport cu distribuția și funcționalitatea lui, din trei categorii de glande: cardiale (tubulare simple), fundice (fig. 41.3) (cu capacitate de multiplicare și diferențiere) și antropilorice (predominent mucosecretorii (fig. 41.4).

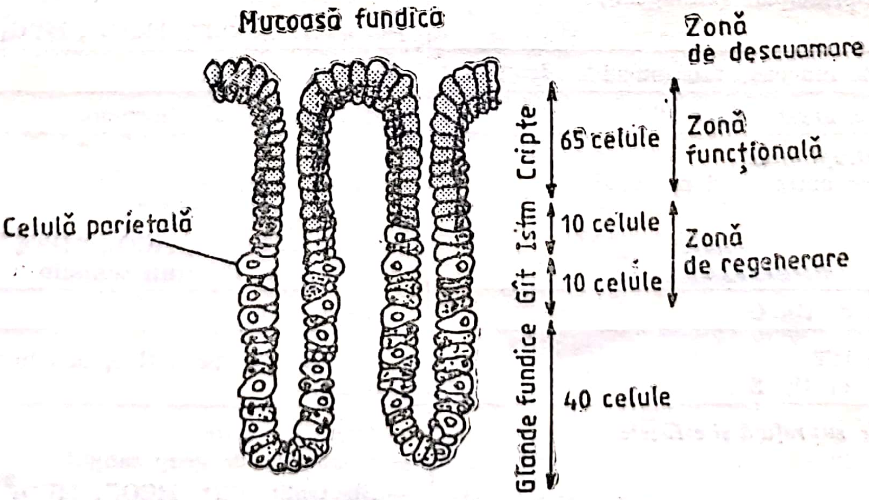

Mucoasă fundică
Zonă de descuamare
Cripte
65 celule
Zonă funcțională
Istm
10 celule
Zonă de regenerare
Gît
10 celule
Glande fundice
40 celule
Celulă parietală

Fig. 41.3. — Schema glandelor mucoasei fundice.

După particularităţile morfo-funcţionale şi tinctoriale, celulele glandelor gastrice se împart în două grupe : celule cu secreţie externă şi celule cu secreţie internă (tabelul 41.I).

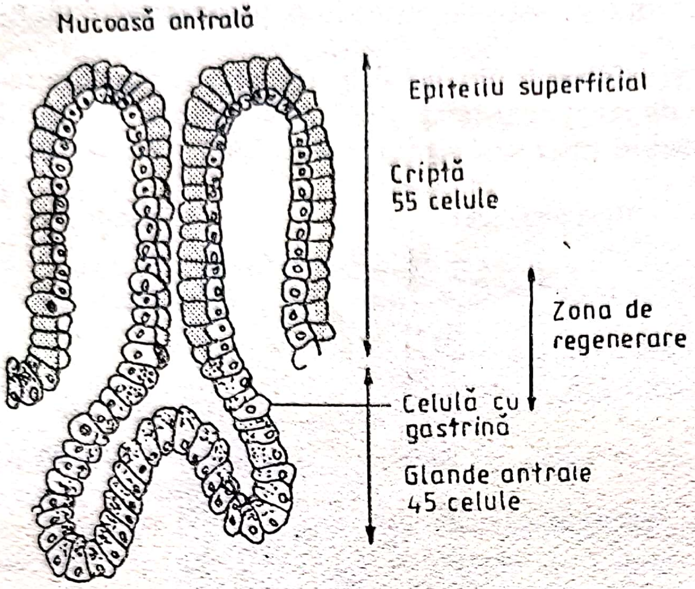


Fig. 41.4. — Schema glandelor mucoasei antrale.

Tabelul 41.I

Structura şi secreţiile celulelor glandelor gastrice.

Glande şi celule gastrice	Produsele de secreţie
Glandele cardiale (celule mucoase)	— Mucosubstanţe — Substanţe de grup sanguin — Electroliţi (Cl^-, HCO_3^-, HPO_4^{2-})
Glandele fundice — Celule nediferenţiate — Celule parietale	— Acid clorhidric, apă — Substanţe de grup sanguin — Factor intrinsec Castle
— Celule principale (zimogene)	— Pepsinogen şi alte proenzime proteolitice — Electroliţi (Cl^-, HCO_3^-, HPO_4^{2-})
— Celulele mucoase sau mucoide ale gîtului	— Mucosubstanţe
— Celulele argentafine (HT)	— Serotonină, alţi hormoni
Glandele antropilorice — Celulele mucoase şi mucoide	— Mucosubstanţe — Proteaze pilorice — Electroliţi (Cl^-, HCO_3, HPO_4^{2-}) — Substanţe de grup sanguin
— Celule de tip G	— Gastrina
— Celule HT — Celule de tip S	— Amine biogene active, alţi hormoni — Gastrona
Epiteliul de suprafaţă şi criptele	— Mucosubstanţe — Substanţe de grup sanguin — Electroliţi (Cl^- HCO_3^-, HPO_4^{2-})

Celulele cu secreţie externă sînt:

— mucoase şi mucoide (mucosecretoare) prezente predominent la nivelul glandelor antropilorice şi cardiale; mucusul pe care-l secretă are acţiune protectoare complexă a mucoasei gastrice. Această acţiune se exercită pe cale biochimică (neutralizează, prin componentele sale alcaline fixate pe mucoasă, agresiunea clorhidropeptică) şi mai ales pe cale fizico-chimică, prin vîscozitatea şi adezivitatea lui, stratul de mucus aderent la mucoasă, formează dinspre lumen spre adventice un gradient de vîscozitate şi concentraţie. Acesta, prin caracterul lui schimbător, încetinind viteza de mixaj a acidului clorhidric cu pepsina şi secreţia alcalină, frînează HCl (back-diffusion);

— celule nediferenţiate care tapetează fundul foveolelor;

— celulele principale (fig. 41.5), care conţin granule de zimogen, sînt prezente în primul rînd la nivelul glandelor fundice predominent în jumătatea lor profundă. Mai numeroase decît celulele parietale bazofile, celulele principale sînt bogate în granule secretorii proteice (conţin pepsinogen) ce ocupă polul apical şi al celulei şi o parte din citoplasmă; pepsinogenul inactiv eliminat prin exocitoză este activat de sucul gastric acid, în pepsină. Aceasta scindează proteinele în acid metaproteinic şi oligopeptidic;

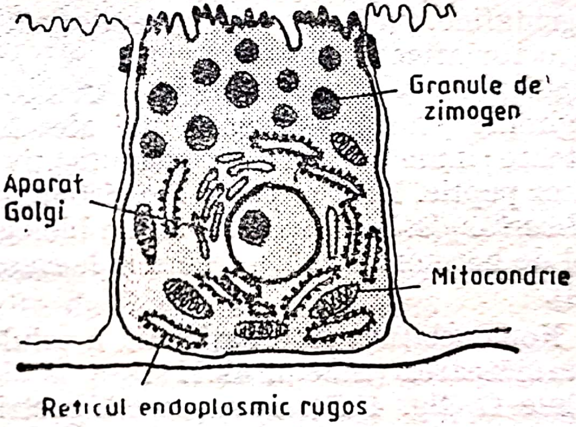

Granule de zimogen
Aparat Golgi
Mitocondrie
Reticul endoplasmic rugos

Fig. 41.5. — Celula principală.

— celulele parietale (fig. 41.6) oxintice (marginale, bordante sau acido-

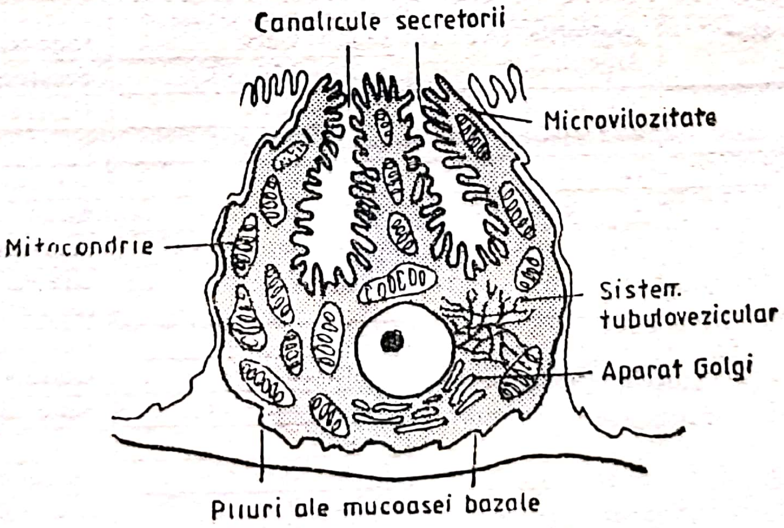

Canalicule secretorii
Microvilozitate
Mitocondrie
Sistem tubulovezicular
Aparat Golgi
Pliuri ale mucoasei bazale

Fig. 41.6 — Celula parietală.

file) situate în special la nivelul corpului glandelor fundice au acces spre lumen prin extremitatea apicală a celulei care se insinuează într-un mic spațiu situat între două celule adiacente. Numărul lor total, adică masa celulelor parietale (MCP) în stomacul uman la bărbat = 109×10^9, iar la femeie = 89×10^9; ele secretă HCl, apă și o mare parte din electroliți.

Precursorii HCl sînt: clorul de proveniență plasmatică; acidul carbonic, sintetizat cu ajutorul anhidrazei carbonice, din H_2O și CO_2 de proveniență intracelulară (rezultat din procesele metabolice) și extracelulară, plasmatică. Secreția de HCl este inhibată de acetazolamină inhibitor al anhidrazei carbonice, iar produsul de secreție al celulelor parietale are pH 0,1 —0,9 în timp ce pH sucului gastric neamestecat cu alimente este de 1,5 —2,5 datorită componenților neparietali (mucus, plasmă extravazată).

Celulele cu secreție internă (tabelul 41.I și tabelul 41.II), diseminate în tot stomacul, predominent în regiunea fundică și pilorică, se împart, după proprietățile lor tinctoriale, în două tipuri:

— argentafine, puține în regiunea pilorică, au fost considerate inițial celule „enterocromafine" *(enterocromofin cells)* și ulterior celule HT *(hydroxytryptamine cells)* adică celule secretate de histamină și serotonină;

— argirofile (clare), frecvente mai ales în regiunea pilorică, sînt gastrosecretoare; numărul lor este semnificativ mai mare la bolnavii suferind de ulcer peptic. Ele fac parte din sistemul APUD *(aminoprecursor uptake and decarboxylation)*, secretă amine biologic active (în special serotonina) cu rol de hormoni locali, precum și hormoni polipeptici (gastrina și glucagonul).

Nomenclatura internațională a celulelor gastrice cu secreție internă este următoarea (tabelul 41.II):

— celule G (fig. 41.7) care secretă gastrină (G), seamănă cu celulele D din pancreasul uman și cu cel din tumora Zollingen-Ellison;

Tabelul 41.II

Topografia, tipul și secreția celulelor endocrine din stomac și duoden

Sectorul	Caracterul histologic al celulelor	Tipul de celulă	Substanța secretată
Zona fundică a stomacului	Argirofile (APUD)	Celule clare	Depozitează dopamina
	Argentafine	Celula HT (EC)	Serotonina
Pilorul	Tip D (G)	Celule clare	Gastrină
	Argentafine	Celule HT (EC)	Serotonina
Apendice	Argentafine	Celule HT (EC)	Serotonina
Duoden	Argentafine	Celule HT (EC)	Serotonina
	Argirofile(APUD)	Celula S	Secretina
		?	Colecistochinin-pancreozimina
		Celula G (D)	Gastrina
		Celula A	Glucagon
		Celula EC (HT)	Serotonina
		(Simili)	Dopa
		Celula X	Factor inhibitor
		Celula F	Acid colalic (?)

— celule A, care se apropie ca structură de celulele alfa_2 din pancreas şi secretă glucagon;
— celule de tip EC (EC-like) care tezaurizează histamina, dopina şi histidincarboxilaza;

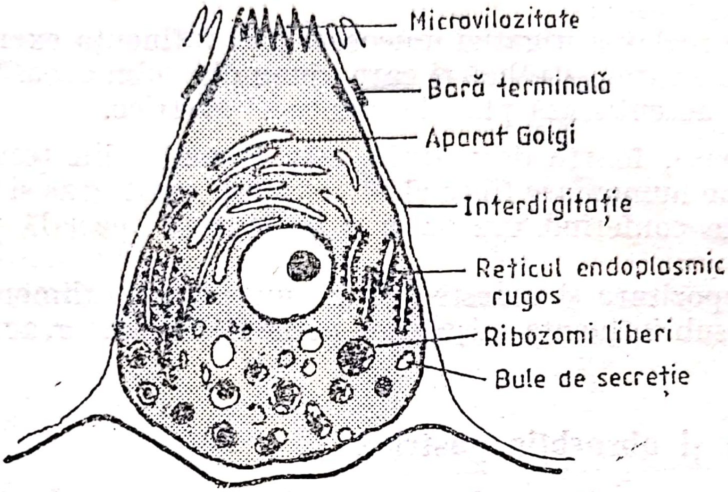


Fig. 41.7. — Celula G.

— celulele care elaborează secretina şi se găsesc în mod normal în duoden şi în tumorile pancreatice însoţite de diaree şi aclorhidrie;
— celulele D_1 care produc VIP.

În plus, în regiunea antrală se descriu celule care secretă hormoni polipeptidici cu efect inhibitor asupra secreţiei gastrice (celule producătoare de somatostatină).

Rezumînd, se poate spune că:
— celulele parietale secretă HCl la $pH = 0{,}1 - 0{,}9$;
— glandele fundice secretă mucus, HCl, factor intrinsec Castle, electroliţi, proteaze şi serotonină. În plus, secreţia lor conţine histamină şi un hormon local care intervine în sinteza de HCl. Secreţia finală a glandelor din această zonă este acidă. Ea a fost denumită „secreţia primară acidă" (secreţia parietală);
— produsul realizat din activitatea secretorie a glandelor din regiunea antropilorică alcătuește „secreţia primară alcalină" (secreţie neparietală); alcalinitatea ei este dată de mucus, proteine, ioni de Na^+, Ca^{+2}, Cl^- şi HCO_3^-;
— pH sucului gastric neamestecat cu alimente este $= 1{,}5 - 2{,}5$ datorită amestecului cu compuşii neparietali.

Înseamnă că sucul gastric este rezultatul secreţiei tuturor celulelor care intră în structura mucoasei gastrice, mai exact a amestecului secreţiei parietale cu cea neparietală.

Corionul mucoasei conţine celule de tip reticulat (libere şi organizate în foliculi limfatici), plasmocite, mastocite, eozinofile şi rare polimorfonucleare neutrofile, mai abundente în regiunea antropilorică. În corion se mai găsesc capilare (sanguine şi limfatice), terminaţii nervoase (simple şi în formă de buton), mai abundente periglandular şi răspîndite difuz, cîteva fibre musculare netede (unul extern longitudinal şi altul intern circular) mai bine reprezentat decît în celelalte segmente ale tractului digestiv.

Musculatura mucoasei este constituită din fibre musculare netede dispuse într-un strat intern circular şi unul extern longitudinal; în regiunea corpului gastric se adaugă un al treilea strat, circular, dispus în afara celui longitudinal. Unele fibre provenite din stratul intern circular, pătrunzînd în corionul mucoasei separă glandele în lobuli.

Musculatura mucoasei :
- facilitează eliminarea produselor de secreţie a glandelor gastrice şi evacuarea stomacului ;
- intervine în reglarea irigaţiei mucoasei prin influenţa exercitată asupra vaselor sanguine care o străbat şi care ajung din submucoasă în mucoasă ;
- întinde sau accentuează pliurile muocasei gastrice.

Submucoasa, foarte dezvoltată, este formată din ţesut conjunctiv lax care conţine numeroase fibre elastice, puţin ţesut gras şi plexul nervos Meissner, toate conferind mucoasei o mobilitate specială pe structurile subjacente.

După depozitare şi amestecare cu suc gastric, alimentele transformate în chim sub influenţa mişcărilor peristaltice, sînt evacuate ritmic în duoden.

Digestia şi absorbţia gastrică

La normal, cantitatea de suc gastric secretat variază între 1000–1500 ml/zi, iar pH variază între 1,5–2,2. El derivă din amestecul volumelor de secreţie parietală şi respectiv neparietală, avînd ca rezultat tamponarea unei părţi a ionilor de H^+ prin ioni HCO_3, mucus, proteine etc. (debitul acid bazal = 35 mmol/l ; debitul acid maximal = 80–100 mmol/l) (tabelul 41.III).

Tabelul 41.III

Secreţia gastrică normală

Mod de stimulare (Timp de recoltare)	Volum (ml)	H^+ (mmol/l)	HCO_3^- (mmol/h)
Bazal nocturn (12 ore)	375–580	30	pauză secretorie nocturnă de HCl
Bazal (DAB) (1 oră)	60–80	35	4+2
Histamină Max. (DAM) (1 oră)	2–100	80–100	19,6±10,7 (B) 13,1±7 (F)
Histalog (1 oră)			18
Pentagastrină (1 oră)			26
Insulina (1 oră)			20

În sucul gastric, acidul clorhidric se găseşte sub formă liberă (60%) şi legat de radicali proteici şi alte substanţe. Acidul clorhidric din sucul gastric contribuie la :

- degradarea ţesutului conjunctiv, solubilizînd mucoproteinele ;
- activarea pepsinogenului ;

— stimularea motilităţii şi respectiv evacuarea stomacului;
— acţiunea antiseptică (bactericidă) a sucului gastric.

Variaţiile cantitative sînt relativ proporţionale cu variaţiile elementelor componentelor ale sucului gastric (HCl, pepsină, mucus etc.) şi ambele sînt relativ proporţionale cu variaţiile debitului sanguin care irigă mucoasa gastrică: atît cantitatea şi conţinutul sucului gastric cît şi debitul sanguin care irigă mucoasa stomacului, cresc în perioade digestive (fig. 41.8) şi scad (unele componente pînă la dispariţie) în perioadele interdigestive. Această proporţionalitate relativă se menţine şi în condiţii patologice: devierile într-un sens sau altul ale cantităţii de suc gastric se însoţesc de cele mai multe ori de devierile în acelaşi sens ale tuturor elementelor sale componente.

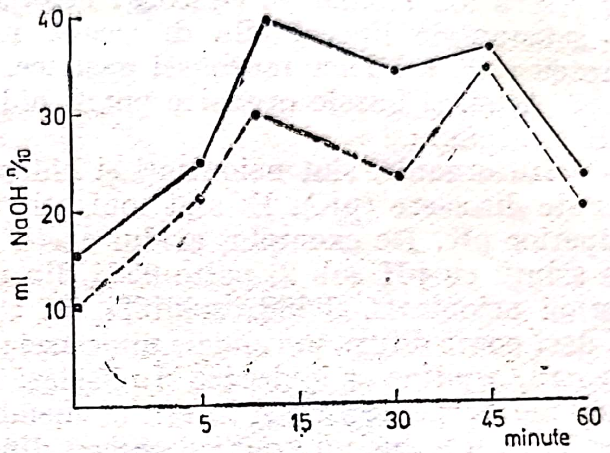


Fig. 41.8. — Variaţiile HCl liber(- - - - -) şi a activităţii totale (——) în sucul gastric după un stimul alimentar.

Funcţia digestivă a stomacului, destul de redusă, pregăteşte alimentele pentru digestia intestinală adică pentru despecificarea polimerilor complecşi în monomeri simpli absorbabili. Ea se rezumă la:
— digestia amidonului care, începută în cavitatea bucală, sub acţiunea amilazei salivare, continuă în stomac atîta timp cît pH bolului alimentar îmbibat cu suc gastric nu a scăzut prea mult;
— digestia redusă a proteinelor este realizată de pepsină. Aceasta reduce dimensiunile fragmentelor de carne, rupînd pereţii fibrelor musculare şi dizolvînd fibrele conjunctive; dat fiind că acţiunea ei începe după ce pH conţinutului gastric a scăzut la 3, cea mai mare parte a proteinelor ingerate este evacuată în duoden;
— digestia lipidelor sub influenţa lipazei este de asemenea redusă în stomac. Explicaţia: acidul clorhidric şi pepsina desfac emulsiile, eliberînd picături mari de grăsimi greu digerabile, iar lipaza gastrică acţionează la un pH = 6—7 şi este inactivată în mediu acid.

Absorbţia gastrică este minimă. Excepţie fac apa, anumiţi electroliţi şi unele substanţe hidrosolubile.

Pentru apă, mucoasa gastrică este permeabilă bidirecţional: rata medie de absorbţie a apei este de 1,5 ml/oră din conţinutul gastric, existînd un gradient osmotic de circa 300 mOsm dinspre lumen spre sînge. Realizarea unui gradient osmotic similar, dar de sens invers, prin introducerea în stomac a unor soluţii hipertone are ca rezultat exorbţia redusă de apă dinspre sînge spre lumenul gastric. Înseamnă că transferurile hidrice prin mucoasa gastrică nu se realizează datorită gradienţilor osmotici. Concluzii practice pot fi :

— soluţiile hipo- sau hipertone se evacuează din stomac înainte de a fi izotonizate ;

— substanţele hidrosolubile, glucoză, aminoacizi, uree, Na^+, K^+, F^+ etc. se resorb din stomac în cantităţi neglijabile ;

— substanţele liposolubile difuzează mai uşor prin membranele lipoproteice ale celulelor mucoasei gastrice.

Acizii şi bazele organice pot fi hidro- sau liposolubile în funcţie de pH mediului :

— acizii organici sînt neionizaţi şi hidrosolubili la pH inferior constantei lor de disociere (pK). Ei sînt ionizaţi şi liposolubili în soluţii avînd pH superior pK. De exemplu, acidul acetil salicilic (aspirina) are pK = 3,5 ; în soluţii cu pH sub 2, peste 95% din moleculele de aspirină se află sub formă neionizată şi hidrosolubilă. În stomac aspirina este hidrosolubilă şi deci poate difuza în celulele mucoasei ; în interiorul lor pH, fiind aproape neutru, aspirina se ionizează. În acelaşi timp dispariţia moleculelor hidrosolubile de pe versantul intern al membranei celulare împiedică retrodifuziunea şi reţine un gradient ridicat dinspre lumen spre celulele mucoase. Acestea sînt condiţiile care explică de ce, aflată în celulele mucoase de suprafaţă, aspirina le lizează, stimulează descuamarea lor şi augmentează permeabilitatea pentru H^+ şi Na^+. La rîndul lor, ionii de H^+ difuzaţi în mucoasă, pot produce hemoragii. La om, dacă pH conţinutului gastric este 1, aspirina se resoarbe în proporţie de 50%, în 30 minute ; în soluţie neutră resorbţia aspirinei este de numai 10%, iar tamponarea la pH = 6,5 face aspirina complet inofensivă pentru mucoasa gastrică.

Reglarea activităţii secretorii şi motorii a stomacului

Secreţia gastrică este continuă, dar variabilă ca intensitate, în funcţie de fazele digestiei. Astfel, pe fondul unei secreţii bazale interdigestive, se suprapun fazele digestive ale secreţiei gastrice. La omul sănătos secreţia bazală de HCl este scăzută. Ea se reduce treptat, pentru a ajunge la zero în perioada de mijloc a nopţii ; creşterea secreţiei bazale nocturne de HCl ar reprezenta un semn patognomonic de ulcer duodenal.

Secreţia gastrică are loc în trei faze succesive : cefalică (mecanism vagal), gastrică (mecanism antral) şi intestinală (mecanism inhibitor, prin somatostanină şi secretină, şi stimulator, prin histamină).

Faza cefalică este exclusiv reflex condiţionată. Polul periferic, receptor al reflexului gastrosecretor, este reprezentat de papilele gustative (analizatorul gustativ) aflate şi pe mucoasa linguală. Reflexul gastrosecretor poate fi declanşat şi de alţi stimuli senzoriali (mirosul, aspectul alimentar etc.) care se adresează primului sistem de semnalizare, sau de evaluare a unui anumit aliment care se adresează celui de-al doilea sistem de semnalizare (vezi cap. 40).

Toţi aceşti stimuli declanşează impulsuri care ajung la scoarţa emisferelor cerebrale şi de aici, prin legături temporare, sînt raportate la hipotalamusul anterior (excitarea lui stimulează secreţia gastrică) (fig. 41.9).

În continuare, prin bandeleta Schutz, impulsurile ajung la nucleul dorsal al vagului din bulb (centrul bulbar este stimulat şi de hipoglicemia postinsulinică). Pe calea vagului, prin eliberarea de acetilcolină, este excitată direct masa celulelor parietale (MCP) şi masa celulelor zimogene (MCZ) care secretă un suc gastric concentrat în HCl şi pepsină; excitarea se realizează şi indirect prin intermediul secreţiei de gastrină. Nu se cu-

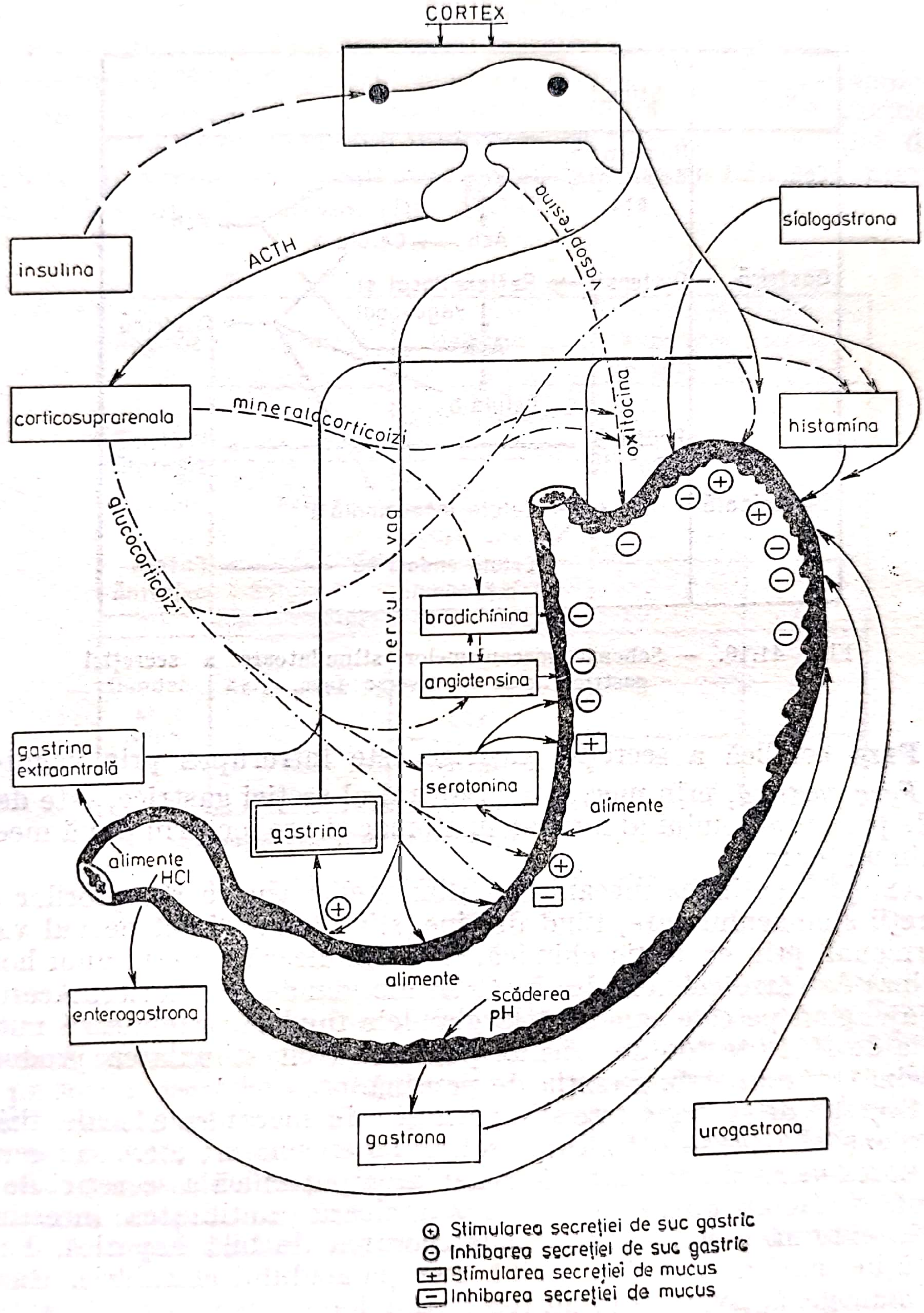

CORTEX
insulina
ACTH
vasopresina
sialogastrona
corticosuprarenala
mineralocorticoizi
oxitocina
histamina
glucocorticoizi
nervul vag
bradichinina
angiotensina
gastrina extraantrală
serotonina
alimente
gastrina
alimente
HCl
alimente
scăderea pH
enterogastrona
gastrona
urogastrona
⊕ Stimularea secreţiei de suc gastric
⊖ Inhibarea secreţiei de suc gastric
⊞ Stimularea secreţiei de mucus
⊟ Inhibarea secreţiei de mucus

Fig. 41.9. — Reglarea activităţii secretorii a stomacului.

noaşte mecanismul de acţiune al vagului asupra MCP şi MCZ. Se ştie numai că unele filete vagale se insinuează între celulele parietale. Se presupune că la nivelul sinapselor s-ar elibera acetilcolină care ar difuza în interiorul celulei parietale, stimulînd-o (fig. 41.10).

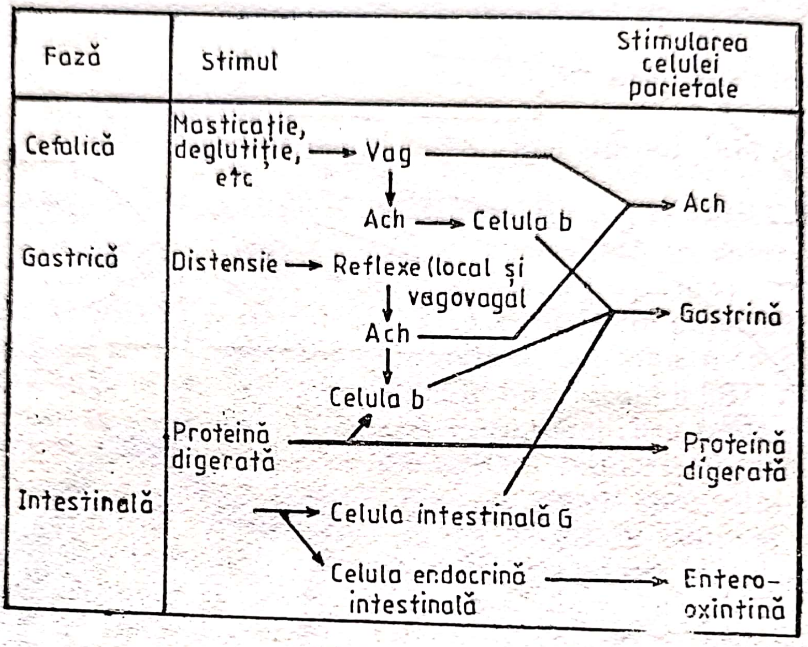

Fază
Stimul
Stimularea celulei parietale
Cefalică
Masticaţie, deglutiţie, etc
Vag
Ach
Celula b
Ach
Gastrică
Distensie
Reflexe (local şi vagovagal
Ach
Celula b
Gastrină
Proteină digerată
Proteină digerată
Intestinală
Celula intestinală G
Celula endocrină intestinală
Entero-oxintină

Fig. 41.10. — Schema mecanismelor stimulatoare a secreţiei gastrice acide în diverse faze.

Faza cefalică a secreţiei gastrice este întreruptă prin vagotomie.

Faza gastrică, prin mecanismul antral al secţiei gastrice, este declanşată de prezenţa bolului alimentar în stomac şi are loc prin două mecanisme stimulatoare :

— reflex, prin acţiunea mecanică a alimentelor asupra receptorilor aflaţi în pereţii stomacului care, fiind destins, stimulează direct nervul vag ; şi

— hormonal, prin excitaţia chimică, care stimulează secreţia unui hormon (gastrina) de către celulele de tip G(D) ale glandelor pilorice. Acest hormon, ajungînd pe cale sanguină la glandele fundice, stimulează puternic secreţia de HCl (de 500 de ori mai puternic decît stimularea produsă de histamină) şi, mai slab, secreţia de pepsină.

Secreţia de gastrină este stimulată şi prin mecanisme locale (fizice — distensie, şi chimice — pH alcalin, soluţii hiperosmolare etc.), sau generale (stimularea vagului). În afară de stimularea puternică a secreţiei de HCl, pepsină şi factor Castle, gastrina stimulează motilitatea intestinului, secreţia externă a pancreasului şi elaborarea de bilă hepatică. La om, cantităţile mari de gastrină inhibă secreţia acidului clorhidric. Gastrina este imunogenă, avînd capacitatea de a stimula elaborarea de anticorpi specifici ; secreţia ei este inhibată de somatostatină. Aceasta inhibă şi secreţia de acid clorhidric prin contact direct cu mucoasa gastrică.

Rolul gastrinei în patogenia ulcerului duodenal este dovedită. (După administrarea experimentală de gastrină se obţin ulcere duodenale). Este dovedită şi corelaţia dintre mecanismul colinergic vagal şi cel hormonal — gastrinic — în patogenia ulcerului gastroduodenal. (Debitul de HCl scade fie după vagotomie, fie după antrectomie, fie după ambele). Aceste corelații se înlănțuesc sinergic : excitația vagală, prin elaborarea de acetilcolină, stimulează direct glandele fundice și eliberarea de gastrină care, la rîndul ei stimulează tot glandele fundice.

Faza intestinală. În mecanismul secreției gastrice, intestinul intervine prin contactul sucului gastric acid cu mucoasa duodeno-jejunală. Este vorba de două influențe antagoniste; în contact cu chimul gastric acid: duodenul eliberează hormonii inhibitori (secretina) ai secreției de acid clorhidric, în vreme ce jejunul stimulează secreția de HCl prin intermediul histaminei și al altor imine (fig. 41.11).

Regiune	Stimul	Mediator	Inhibează eliberarea de gastrină	Inhibează secreția acidă
Antru	Acid (pH < 3,0)	Niciunul, direct	S +	−
Duoden	Acid	Secretină	+	+
		Reflex nervos		+
	Soluții hiperosmolare	Enterogastron neidentificat		+
Duoden și jejun	Acizi grași	GIP	+	S +
		CCK		+
		Enterogastron neidentificat		+

S = mecanism semnificant fiziologic

Fig. 41.11. — Schema mecanismelor inhibitoare a secreției gastrice acide.

Mecanisme inhibitorii ale secreției gastrice sînt reprezentate și de hormonii duodenali inhibitori și de unele mucine gastrice și salivare care formează gastrona A și, respectiv, B. Efectul inhibitor al duodenului este pus pe seama secreției enterogastronei și prostaglandinelor (PGE), care se eliberează la contactul mucoasei duodenale cu grăsimile, soluțiile hipertone de glucide, aminoacizi etc. Acțiunea hormonului duodenal poate fi directă, asupra celulelor parietale (substitue acțiunea secretagogilor naturali asupra receptorilor celulelor parietale), sau indirectă, prin intermediul unei secreții pancreatice bogate în apă și bicarbonați care reflueaz prin duoden în stomac.

Prostaglandinele inhibă secreția acidă a stomacului, mediată de un receptor specific (P) situat pe membrana bazală (M) a celulei parietale, cuplat negativ cu adenil ciclaza (Ac), prin intermediul unei proteine reglatoare inhibitorii (G_i).

Acțiunea receptorului se opune celei exercitate de receptorul histaminic H_2, care simulează adenilat ciclaza prin intermediul unei proteine reglatoare stimulatoare G_s. Rezultatul este diminuarea cAMP (al doilea mesager) necesar activării mecanismului secretor (fig. 41.12).

La acestea se adaugă efectul somatostatinei care inhibă secreția de HCl, de secretină și de colecistochinină.

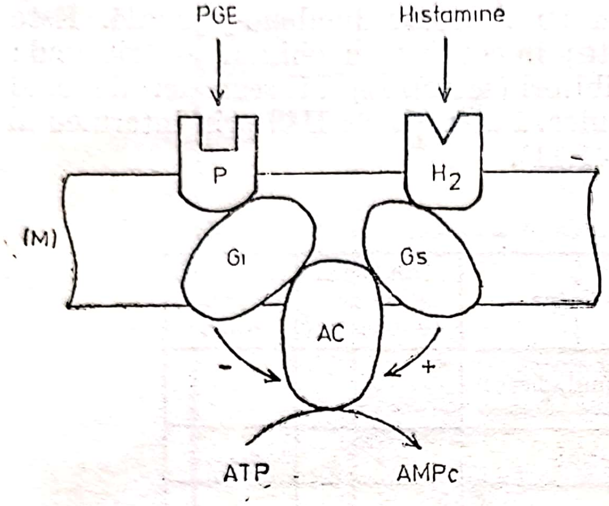


Fig. 41.12. — Inhibiția prin prostaglandine (PGE) a secreției gastrice.

De reținut că există și un mecanism de autoreglare a secreției acide a stomacului: dacă aciditatea conținutului gastric scade sub o anumită valoare (pH = 1,2—1,5), secreția stomacului este inhibată printr-un mecanism feed-back negativ cu punct de plecare duodenal.

FIZIOPATOLOGIA ACTIVITĂȚII SECRETORII A STOMACULUI

Sucul gastric este format dintr-un amestec de acid clorhidric, mucus, enzime proteolitice, factor intrinsec. Chimul gastric reprezintă complexul rezultat din amestecul sucului gastric cu bolul alimentar.

Tulburările secreției gastrice pot fi discutate atît din punct de vedere al cantității totale, în care nu există diferențe procentuale între componenți, cît și din punct de vedere calitativ; în acest din urmă caz se consideră că între componentele sucului gastric există modificări procentuale: scad sau cresc unele în raport cu altele. Aceste modificări calitative nu semnifică modificări în calitatea moleculară a componenților.

Această împărțire are, în mare parte, caracter didactic, dat fiindcă, cu greu, pot fi delimitate tulburările strict cantitative de cele calitative ale secreției gastrice.

Variațiile cantitative ale secreției gastrice

Variațiile cantitative ale secreției gastrice se manifestă prin hipersecreție și hiposecreție, care poate ajunge pînă la dispariția secreției întîlnită în achilii (tabelul 41.IV).

Tabelul 41.1 V

Variantele modificărilor cantitative ale secreției de suc gastric

Varianta	HCl	Mucus, pepsină
Hipersecreție cu :	— hiperaciditate — normoaciditate — hipoaciditate (rar)	— hipersecreție
Normosecreție cu :	— hiperaciditate — normoaciditate — hipoaciditate — anaciditate	— hipopepsie
Achilia	— lipsa secreției de suc	— hiposecreție

Hipersecreția de suc gastric

Hipersecreția de suc gastric este însoțită, în majoritatea cazurilor, de hiperaciditate (fig. 41.13), mai rar de normoaciditate și foarte rar de hipoaciditate. Ea este o tulburare caracterizată prin creșterea cantității de suc gastric, secretat în absența excitantului alimentar, depășind debitul secretor normal bazal (60—80 ml/h) sau după stimulare adecvată (la omul normal = 200—300 ml/h); ea continuă timp îndelungat după ingerarea stimulului alimentar. Astfel delimitată, noțiunea de hipersecreție este valabilă numai în măsura în care prezența sucului gastric în stomac nu este consecința tulburărilor de evacuare a acestuia.

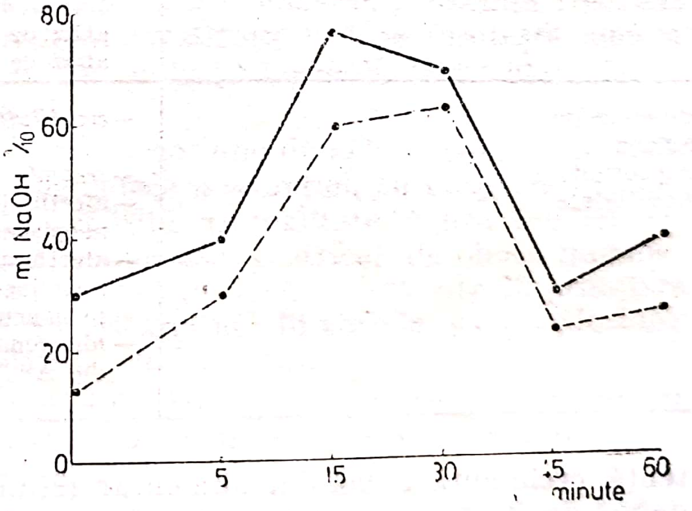


Fig. 41.13. — Curba secreției de HCl liber (- - - -) și a activității totale (———) într-un caz de hipersecreție cu hiperaciditate.

Din punct de vedere al alterării intrinseci gastrice, hipersecreţia de suc gastric, à jeun sau după stimularea adecvată (alimentară) (tabelul 41.V), poate fi :

— funcţională : expresie a creşterii de excitabilitate a aparatului neurosecretor al stomacului, condiţionată de afecţiuni neuropsihice (emoţii, anxietate, situaţii conflictuale etc.), de reflexe viscero-viscerale, persistenţă prelungită a bolului alimentar (stimulul adecvat) în stomac prin deficit de digestie în cavitatea bucală sau prin deficit de evacuare a stomacului ;

Tabelul 41.V

Tulburările de secreţie ale stomacului (a) şi cauzele lor (b)

a	b
Hipersecreţie Hiperaciditate	— *afecţiuni neuropsihice :* neurastenie psihastenie distonie neurovegetativă neurolues migrenă — *reflexe visceroviscerale* — *afecţiuni gastrice :* gastrite antrale ulcer (piloroduodenal) stenoza pilorică — *alte cauze :* sindrom Zollinger-Ellison subiecţi aparent sănătoşi colecistopatii cronice constipaţie cronică apendicita abuz de condimente abuz de tutun
Hiposecreţia Achilia Hipoaciditate Anaciditate	— *constituţională* — *secundară :* — afecţiuni gastrice (gastrita cronică atrofică, neoplasm infiltrativ gastric; gastrite toxice) — afecţiuni extragastrice (deshidratarea; boli infecţioase acute; caşexia; sarcina) — psihoneurogenă (de involuţie senilă) — hipogonadică; hipertiroidism; diabet; maladia Addison

— organică, expresie a leziunilor mucoasei gastrice.

În raport de răspunsul la stimul, hipersecreţia de suc gastric poate fi :

— continuă : persistă şi în absenţa excitantului adecvat, consecinţă a leziunilor ce excită mucoasa gastrică ;

— periodică sau paroxistică, manifestare a unei stări funcţionale a mucoasei gastrice determinată de leziuni ale SNC (sifilis cerebro-spinal), de migrene, şoc anafilactic, edem Quincke etc.

Trebuie reţinut că hipersecreţia, însoţită de hiper-, normo-, sau hipoaciditate, se întîlneşte (rar) şi la oamenii sănătoşi (constituţional), la bătrîni, la oamenii care-şi desfăşoară activitatea la temperaturi ridicate (de exemplu la furnale înalte etc.).

Dat fiind faptul că stomacul are un rol limitat în digestia proteinelor şi a lipidelor (pepsina şi lipaza gastrică au o activitate redusă), sindroamele hipersecretorii importante, întîlnite în unele ulcere duodenale, mai ales în sindromul Zollinger-Elisson, diluează mediul intestinal. Urmarea este tulburarea digestiei intraluminale, mai ales a lipidelor; absorbţia acestora fiind deficitară, permite eliminarea lor prin materiile fecale (steatoree).

Achilia

Achilia reprezintă absenţa sucului gastric. Ea se deosebeşte de anaciditate care este absenţa HCl din sucul gastric. Achilia poate fi clasificată în : constituţională şi dobîndită ; organică şi funcţională ; permanentă şi periodică (heterofilă).

Forme clinice

Achilia gastrică constituţională se caracterizează printr-o mucoasă care reacţionează slab la excitanţii adecvaţi. Sindromul se manifestă prin hipoaciditate care, cu timpul, (uneori chiar la tineri) evoluează pînă la completa epuizare a funcţiei secretorii a stomacului, întîlnită frecvent la persoanele de tip astenic. Achilia constituţională se însoţeşte adesea de hipotonie sau atonie gastrică. La subiecţii normali, frecvenţa stărilor achilice creşte paralel cu vîrsta.

Date recente consideră că vechea noţiune de achilie constituţională, prin care se înţelegea absenţa congenitală a secreţiei, cu integritatea anatomică a mucoasei gastrice, este depăşită. În realitate, cauza achiliei trebuie căutată într-o leziune difuză a mucoasei gastrice, de obicei inflamatoare (cauză organică). Este greu de stabilit dacă există atrofii primitive neinflamatorii ; se pare că, la baza oricărei achilii stabile, există o leziune inflamatorie a stomacului, gastrită primitivă sau secundară.

Încetarea temporară a secreţiei de HCl se întîlneşte întîmplător şi în anumite afecţiuni psihice grave ; în cazurile date, este însă vorba de pseudoachilii sau de achilii funcţionale.

Achilia dobîndită. După cauză, achilia dobîndită poate fi : gastrică, infecţioasă, toxemică, endocrină, reflexă sau psihogenă. Fiecare din aceste cauze pot produce atrofia ţesutului glandular secretor, cu conservarea secreţiei de mucus şi diminuarea pînă la dispariţie a clorurilor din sucul gastric. În această formă de achilie nici cei mai puternici excitanţi alimentari sau medicamentoşi nu pot stimula secreţia de HCl şi fermenţi. Ea este întîlnită în gastritele cronice progresive cu evoluţie atrofică 1/3 din gastritele cronice se însoţesc de achilie) sau în gastritele secundare ulcerelor vechi, neoplasmelor gastrice, hepatitelor cronice, unor boli intestinale, nefritelor cronice cu uremie, amiloidozei generalizate etc.

În raport cu patogenia, achilia poate fi funcţională (pseudoachilie) şi organică (adevărată).

Achilia funcţională (pseudoachilia) se caracterizează prin absenţa temporară de HCl, nelegată de modificări organice ale mucoasei gastrice: achiliile reflexe, achiliile psihogene, achiliile produse de substanţe toxice la oamenii sănătoşi, achiliile prin regim alimentar neadecvat, distrofie alimentară, avitaminoze (scorbut, pelagră, sprue, beri-beri etc.). Diagnosticul diferenţial cu achiliile organice se face prin proba cu histamină, care declanşează secreţia de suc gastric. Pe această cale se stabileşte diagnosticul de achilie funcţională histaminopozitivă. Există însă şi achilii funcţionale grave, histaminorefractare.

Achilia organică (adevărată) este histaminonegativă. Unele forme sînt ireversibile; altele apar pe fondul unor gastrite vindecabile şi trec numai prin stadiul histamino-refractar.

Formele heterofilice de achilie, mai frecvente la persoanele cu tulburări funcţionale ale sistemului nervos central, se caracterizează prin achilie care alternează cu normo- sau hipersecreţie.

Caracteristici fiziopatologice

Consecinţele directe care reflectă cel mai evident atrofia mucoasei gastrice sînt:

— a- sau hipoclorhidria *, prezentă de regulă în gastrita fundică, caracterizată prin scăderea pînă la dispariţie a masei de celule parietale (MCP-acido-secretorie) şi, ocazional, în gastrita superficială **;

— deficitul de pepsinogen este mai rar, apare mai tardiv şi este generat de scăderea masei de celule principale (MCP producătoare de pepsinogen), mai rezistentă la agresiune. Se manifestă prin scăderea pepsinogenului în ser şi a uropepsinei în urină.

Consecinţa indirectă este reflectată prin deficitul secreţiilor pancreatică şi biliodigestivă, secundar hipo- sau aclorhidriei. Rezecţiile parţiale de stomac, vagotomiile (tronculară sau selectivă) şi mai ales gastroenteroanastomozele permit asincronismul între secreţiile pancreatică şi biliodigestivă; acestea din urmă apar în duoden, după ce chimul gastric, scurtcircuitînd duodenul, a ajuns direct în jejun prin eventuala ansă de anastomoză gastro-jejunală.

Lipsa secreţiei de HCl tulbură formarea chimului gastric. Chiar dacă se secretă pepsinogen, el nu poate fi activat în absenţa acidului clorhidric, adică în absenţa pH optim necesar transformării sale în pepsină. În lipsa pepsinei şi a acidului clorhidric, este suspendată digestia peptică care, în stomac, este de foarte scurtă durată şi limitată; la normal ea acţionează la periferia fragmentelor de carne cărora le reduce dimensiunile, rupînd pereţii celulelor musculare şi dizolvînd fibrele conjunctive, proces care are loc numai în stomac.

Deficitul ei, în absenţa secundară a tripsinei pancreatice, explică apariţia în materiile fecale a fibrelor musculare nedigerate (creatoree) cu conservarea striaţiilor lor transversale. La acestea se adaugă amiloreea.

---

* Rezecţiile parţiale de stomac, vagotomia tronculară sau selectivă şi gastroenteroanastomoza, scad şi ele secreţia de HCl.

** De regulă secreţia acidă este prezentă în gastrita superficială.

Explicaţia : topirea glutenului din membrana celulelor vegetale, cu eliberarea granulelor de amidon sub acţiunea amilazei salivare care îşi continuă acţiunea în mediul gastric lipsit de HCl. În plus, absenţa de amilază pancreatică, făcînd imposibilă hidroliza amidonului, explică prezenţa granulelor de amidon în materiile fecale (amiloree).

La început, aceste tulburări sînt latente. Ele sînt compensate prin activitatea în exces a sucului pancreatic şi a celui intestinal.

În această fază de evoluţie, hipo-, respectiv anaciditatea sau achilia compensate, se manifestă cel mai frecvent prin constipaţie (lipsa acidului clorhidric întîrzie evacuarea conţinutului gastric) şi mai rar prin diaree. Ulterior, anaciditatea, respectiv achilia, se decompensează. Ea devine manifestă, pe de o parte, datorită evacuării accelerate a conţinutului gastric incomplet digerat, prin tulburarea activităţii complexului antru-pilor-bulb duodenal şi, pe de altă parte, prin depăşirea capacităţii compensatorii a pancreasului exocrin şi intestinului subţire.

În aceste condiţii, pe fondul funcţiei bactericide deficitare (microflora gastrică anormală este săracă : puţini bacili şi coci grampozitivi) caracteristică achiliilor organice, stomacul este invadat de germeni, fie odată cu alimentele (streptococi hemolitici, stafilococi), fie prin progresiunea din intestinul gros a florei gramnegative. Aceasta, în prezenţa proteinelor complet digerate, creează condiţii optime proceselor de putrefacţie. Astfel se explică caracterul putrid al materiilor fecale care conţin fibre musculare nedigerate, granule de amidon etc.

Diareea care apare, uneori dispare după administrarea perorală a sulfamidelor cu resorbţie lentă. Aceasta dovedeşte că factorul cauzal al diareei gastrogene este reprezentat de creşterea activităţii florei gramnegative.

Deci, deficitul secreţiei gastrice acide, pe de o parte, permite colonizarea bacteriană, datorită dispariţiei bactericide a HCl şi, pe de altă parte, nu permite digestia alimentelor. Boala se manifestă prin :

— tulburarea directă a digestiei ţesutului conjunctiv;

— tulburarea directă a digestiei peptice şi secundară a digestiei triptice, cu apariţia de materii fecale a fibrelor musculare cu striurile transversale conservate (creatoree);

— suprimarea scindării amidonului prin absenţa de amilază pancreatică şi apariţia în materiile fecale a granulelor de amidon (amiloree);

— tulburarea indirectă a digestiei lipidelor prin deficit de lipază pancreatică şi apariţia în materiile fecale a picăturilor de grăsime (steatoree);

— dispariţia funcţiei bactericide a sucului gastric care permite colonizarea stomacului cu flora de putrefacţie. Aceasta, în prezenţa proteinelor nedigerate, sau incomplet digerate, produce, pe de o parte, fenomene de putrefacţie care conferă mirosul putrid al materiilor fecale şi, pe de altă parte, direee gastrogenă prin dismicrobism.

La aceste consecinţe ale maldigestiei intraluminale de origină gastrogenă şi a malabsorbţiei secundare în principal a grăsimilor, se adaugă : maldigestia lactozei secundară gastrectomiei parţiale, care se însoţeşte de un deficit latent de lactoză. Consecinţe : hidroliza lactozei în glucoză şi galactoză fiind insuficientă, produce diareea osmotică, iar fermentarea bacteriană a lactozei determină meteorism şi flatulenţă. La acestea se adaugă evacuarea rapidă a conţinutului gastric postgastrectomie parţială, care încarcă jejunul cu glucide nescindate ce depăşesc capacitatea de absorbţie a intestinului subţire.

În unele cazuri apare malabsorbţie secundară de :
— vitamină D, după gastectomie parţială corelată cu tulburarea de absorbţie a calciului care se exprimă clinic prin osteomalacie ;
— vitamină B_{12} şi acid folic, care se manifestă, mai rar, prin anemie megaloblastică şi, mai frecvent, prin scăderea nivelului lor sanguin ;
— vitamine liposolubile A, D, K şi E ;
— fier, comună atît gastrectomiei parţiale, cît şi vagotoniei tronculare şi selective. Explicaţia : absenţa secreţiei gastrice acide împiedică transformarea fierului feric (Fe^{+++}) în fier feros (Fe^{++}) absorbabil şi accelerează tranzitul intestinal.

Modificări calitative ale secreţiei gastrice

Modificările gastrice ale secreţiei gastrice pot fi discutate sub două aspecte : modificări în raportul dintre componentele sucului gastric ; modificări legate de prezenţă sau absenţă precum şi de modificări legate de structurale ale unor componente (în special) şi de prezenţa unor componente neobişnuite în secreţia gastrică.

Modificări selective cantitative ale unor componente ale sucului gastric

Hipersecreţia şi hiposecreţia de pepsinogen

Dintre substanţele organice pe care le conţine sucul gastric, cele mai importante sînt proenzimele secretate de celulele zimogene şi dintre acestea, cel mai important este pepsinogenul. Acesta, activat în prezenţa HCl, (în pepsină) participă la scindarea proteinelor. Tulburarea secreţiei de pepsină este foarte rar evidenţiabilă, probabil din cauza insuficienţei metodelor de detectare. În general, debitul de pepsină se corelează cu masa celulelor zimogene (MCZ). El este direct proporţional cu debitul de acid clorhidric (ambele tipuri de celule, perietale şi zimogene, răspund în acelaşi sens la acţiunea substanţelor ce stimulează secreţia gastrică).

Secreţia de pepsină creşte de 2—3 ori, faţă de normal, în ulcerul duodenal şi scade în ulcerul gastric şi gastritele cronice. În achiliile histaminorezistente de diferite cauze (gastrită atrofică, cancer gastric etc.) scăderea pepsinei ajunge pînă la 1/4 din valorile normale, dar foarte rar la zero.

În concluzie se poate spune că :
— hipersecreţia şi hiperaciditatea se însoţesc de hiperpepsie ;
— în evoluţia leziunilor mucoasei gastrice, producţia de pepsină este interesată mult mai tîrziu decît cea de acid clorhidric ;
— pepsinogenul lipseşte din sucul gastric doar atunci cînd atrofia mucoasei gastrice este foarte pronunţată (în conţinutul stomacului achilic se găseşte aproape totdeauna proferment).

Tulburările secreției de acid clorhidric

Cele mai frecvente tulburări ale secreției de HCl și, în același timp, cu cea mai mare semnificație fiziopatologică sînt : hiperclorhidria (hiperaciditatea) ; hipoclorhidria (hipoaciditatea) ; aclorhidria (anaciditatea). De cele mai multe ori, variațiile secreției de HCl sînt direct proporționale cu variațiile secreției de suc gastric.

Hiperclorhidria (hiperaciditatea) se manifestă printr-un sindrom dispeptic hiperstenic de tip „esențial" cu evoluție recurentă. Este vorba de o gastropatie funcțională secretorie caracterizată prin creșterea acidității totale a sucului gastric peste 170—180 mmol/24 ore și a acidității libere peste 110—120 mmol HCl. Se vorbește de hiperaciditate numai atunci cînd creșterea acidității depinde de creșterea acidului clorhidric și nu a acizilor organici (acid lactic), care apar uneori și în conținutul sucului gastric (de exemplu în cancerul de stomac).

În creșterile reale de suc gastric și, respectiv, de HCl, diferența dintre curba acidității totale și cea a acidității libere nu depășește 10—20 unități de hipoxid de sodiu (N/10) sau 50—60 mmol HCl. Diferența este mult mai mare în cazurile în care la creșterea acidității totale de HCl, se adaugă și acizii organici apăruți în sucul gastric.

Hiperaciditate crescută, de peste 170 și chiar 200 de mmol/24 h se poate întîlni la 5% din persoanele sănătoase, mai ales la vîrsta pubertății, fără nici o manifestare subiectivă. Acestea sînt expresia unor stări constituționale.

Reactivitatea aparatului glandular al stomacului, ce determină hiperaciditatea însoțită de hipersecreție poate fi primitivă sau secundară (dependentă de suferința altor organe).

Hiperreactivitatea primitivă a glandelor gastrice este expresia unei reacții patologice a mucoasei gastrice care, la excitanți adecvați, răspunde printr-o secreție hiperacidă. În cazurile date este vorba de un stomac excitabil *(Reitzmagen)*, caracterizat prin hiperreactivitatea masei celulelor parietale (MCP).

Astfel de hiperaciditate, însoțită de creșterea acidului clorhidric liber, se întîlnește în 30—51% din bolile de stomac. Cauza cea mai frecventă este reprezentată de excitarea crescută a regiunii antropilorice, produsă de procese inflamatorii ale acestei regiuni (gastrite), ale duodenului (duodenite) și mai ales de ulcere pilorice sau duodenale. Un alt grup de excitanți puternici este reprezentat de condimente : ardei, muștar, hrean, sosuri, cafea neagră ; fumatul este și el excitosecretor.

Hiperreactivitate primitivă se mai întîlnește în iritații inflamatorii ale glandelor antrale și fundice, în stenozele pilorice (prelungirea fazei chimice a secreției gastrice).

Ele pot fi funcționale la hipervagotonici, ciclotimici (hiperaciditatea are un caracter ciclic), depresivi etc. În toate aceste împrejurări poate să crească cantitatea totală de suc gastric, cantitatea totală de HCl sau ambele.

Hiperreactivitatea secundară se realizează prin reflexe visceroviscerale care stimulează glandele fundice. Fenomenul se întîlnește în unele boli ale organelor din cavitatea abdominală (colecistite, apendicite, constipații cronice etc.), în unele boli genitale la femei (de exemplu în metrite).

Hiperaciditatea în patogenia ulcerului peptic. Hiperaciditatea este un simptom întîlnit în 75% din ulcerele duodenale. La toţi aceşti bolnavi, MPC creşte pînă la 1,90 × 10 la bărbaţi, 1,52×10 la femei.

Forma curbelor de aciditate obţinute prin tubajul gastric fracţionat este mult mai importantă decît cifrele rezultate din titrarea izolată a acidităţii. Astfel:

— o curbă cu ascensiune bruscă care atinge un maximum după 20—40 minute şi apoi se menţine în platou (fig. 41.14), se întîlneşte în ulcerul duodenal;

— aciditate tardivă se întîlneşte în stenoza pilorică (fig. 41.15).

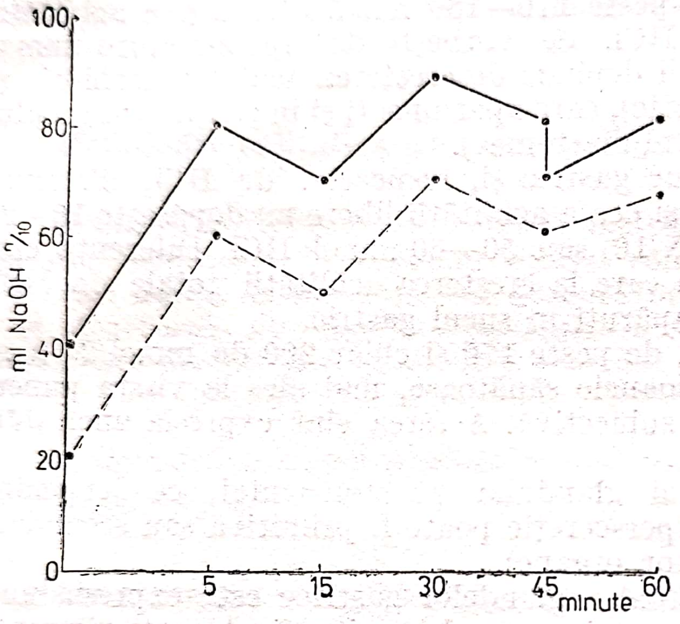


Fig. 41.14. — Curbele secreţiei de HCl într-un caz de ulcer duodenal.

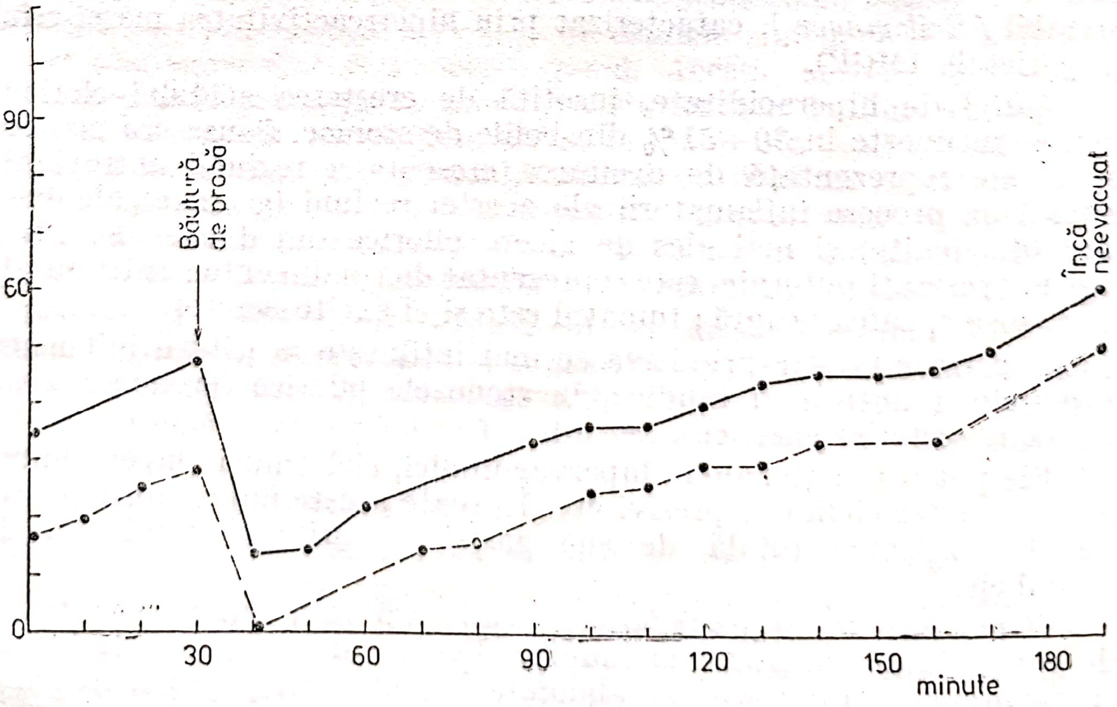


Fig. 41.15. — Curba secretorie de evacuare întîrziată, într-un caz de stenoza pilorică.

— curba în trepte (fig. 41.16) şi ,,curba căţărătoare" (fig. 41.17) se întîlnesc în ulcerul duodenal ,,simplu";

— creşteri marcate similare se pot întîlni şi în sindromul Zollinger-Ellison, curba acidităţii urcînd foarte încet pînă la valoarea maximă.

Există deci o legătură patogenică între creşterea masei de celule parietale, hiperaciditate şi ulcerul peptic. Dar hiperaciditatea, ca şi numărul crescut de celule parietale, se întîlnesc la 4% din oamenii sănătoşi. Pe de altă parte, hiperaciditatea şi MCP persistă adesea după dispariţia tulburărilor funcţionale şi chiar după vindecarea radiologică şi gastroscopică a ulcerului. În sfîrşit, hiperaciditatea se întîlneşte de obicei în stadiul doi al gastritei acute de iritaţie (exogenă) şi (în procent mai redus) în gastritele cronice sau în unele cancere ale pilorului (în stadiul iniţial).

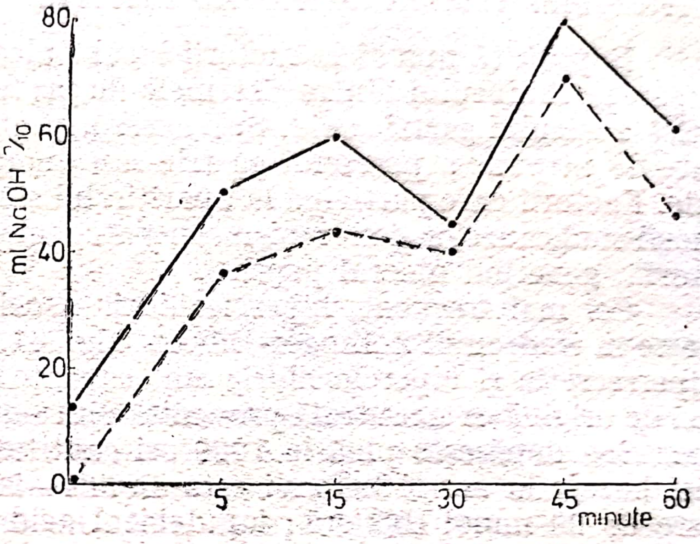


Fig. 41.16. — Curba secretorie de tip ,,ascendent" într-un caz de ulcer duodenal.

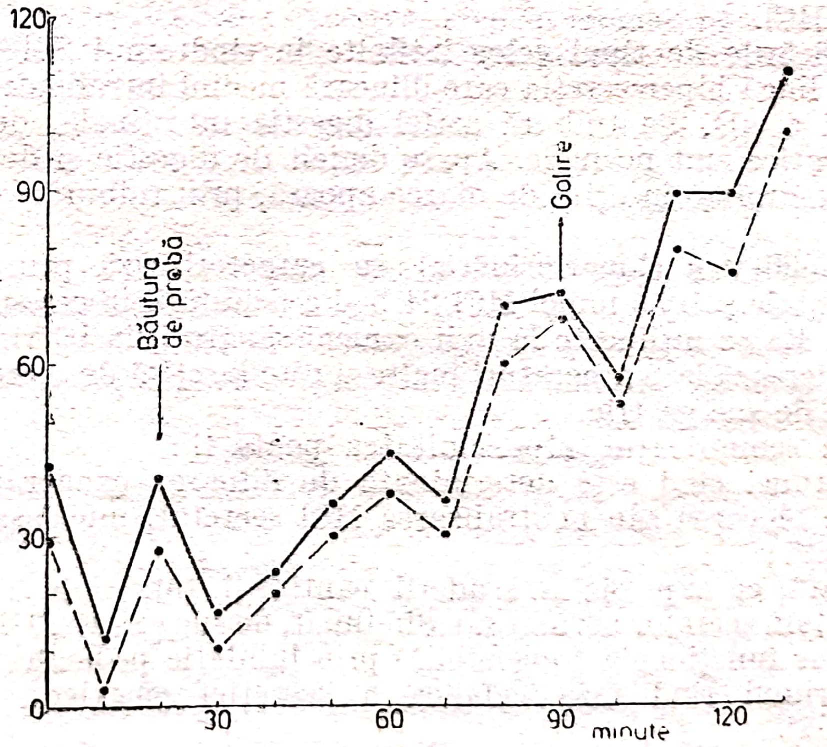


Fig. 41.17. — Curba secretorie a HCl liber (— — — — — —) şi total (———) de tip ,,căţărător" într-un caz de ulcer duodenal.

Rezultă că hiperaciditatea reprezintă unul, dar nu singurul factor patogenic al ulcerului piloro-duodenal. După cum s-a arătat (cap. 39) al doilea factor local ar putea fi reprezentat de tulburările chimice ale mucusului. Structura în reţea, realizată prin polimerizarea moleculelor de glicoproteină și mucopolizaharide sulfatate, conferă mucusului capacitatea de a funcționa ca un filtru biologic, care permite trecerea în lumen a ionilor de H^+ liberi și a celor de Cl^-, HCO_3^-, Na^+, liberi și a celor de Cl^-, HCO_3^-, Na^+. Dar mucusul fixează și inactivează prin radicalii sulfat, histamina și pepsina. Așa s-ar explica protecția biochimică și fizică pe care o conferă mucusul peretelui gastric. Gradul protecției ar putea fi dependent de gradul sulfatării moleculei și de conținutul în acid sialic. Prin proteolitză, la nivelul legăturilor cu acidul sialic, se produc întreruperi sau goluri în structura reticulară, ceea ce scade protecția mucoasei gastrice oferită de mucus. În această ordine de idei este demonstrat că, în condiții patologice, există în sucul gastric cantități crescute de acid sialic liber.

Raportată numai la factorii locali, ulcerogeneza trebuie corelată cu ruperea echilibrului dintre sistemele de protecție ale mucoasei și acțiunea litică a sucului gastric acid. Sub acest aspect, ulcerul reprezintă o modalitate de răspuns a peretelui gastric sau duodenal la acțiunea sucului gastric. Factorii care participă la apariția lui sînt foarte diverși. Față de polimorfismul cauzelor și mecanismelor patogenice, reacția peretelui este monomorfă, generînd ulcerul peptic.

Cel mai frecvent, hiperclorhidria asociată cu hipersecreție se întîlnește în sindromul Zollinger-Ellison (fig. 41.17). În această circumstanță, hipersecreția și hiperclorhidria sînt cauzate de secreția în exces a gastrinei de origină extraantrală provenită dintr-un adenom pancreatic nonbeta (gastrina depășește pînă la 1000 ori cantitatea normală). Volumul secreției bazale la acești bolnavi este de 300—500 ml/oră, debitul acid bazal este de 60 mmol/HCl/oră ; iar debitul acid nocturn în 12 ore depășește 100 mmol/HCl.

Modificările de tipul celor întîlnite în sindromul Zollinger-Ellison produc, pe lîngă hipersecreția care diluează mediul intraluminal, scaderea importantă a pH. Se tulbură astfel digestia intestinală, deși secrețiile biliopancreatice sînt normale. Apare deficit de digestie și de absorbție a lipidelor (steatoree) însoțită de diaree apoasă, prin tulburări de absorbție a apei.

Hipoaciditatea (hipoclorhidria) se caracterizează prin diminuarea acidității totale sub 55 mmol HCl/24 h și a acidității libere sub 50% față de normal. Ea se întîlnește la unii oameni sănătoși, la bătrîni, la muncitorii care lucrează la temperaturi înalte și este însoțită de secreția normală sau redusă de suc gastric.

După semnificație, hipoaciditatea poate fi :

— falsă, atunci cînd este determinată de diluarea exagerată a sucului gastric, de blocarea sau neutralizarea HCl secretat, mucoasa stomacului fiind intactă ;

— adevărată, ca expresie a scăderii cantității totale de HCl elaborat într-un volum secretor normal sau diminuat, de suc gastric. Hipoaciditatea poate fi pur funcțională (reversibilă) prin inhibiție psihoafectivă, interesînd în primul rînd faza cefalică a secreției gastrice sau organică (ireversibilă).

Hipoaciditatea organică apare prin leziuni anatomice ale mucoasei gastrice (stadiu evolutiv spre achilie dacă lezarea mucoasei gastrice este progresivă), sau prin tulburări de evacuare ale stomacului. În evacuările lente, în care stomacul conține cantități importante de alimente retenționate, are loc fixarea și diluarea acidului clorhidric. În astfel de situații, testul farmacologic maximal indică creșteri treptate ale acidității, care ating un maximum după 2—3 ore : aciditate tardivă care însoțește evacuarea lentă (fig. 41.15).

La fixarea HCl mai participă şi sucul duodenal regurgitat, mucusul gastric, secreţiile canceroase, sîngele din ulcerele sîngerînde sau din ulceraţiile canceroase.

În gastrita cronică superficială şi interstiţială, caracterizată prin lezarea progresivă a celulelor parietale de către procesul inflamator, scade debitul de acid clorhidric. Formele avansate se caracterizează printr-un volum aproximativ de 65 ml debit acid bazal şi de 30 mmol/oră de HCl. Se realizează, pe parcurs, aclorhidrie chimică, histaminosensibilă.

În gastrita atrofică ca urmare a atrofiei celulelor oxintice, se instalează aclorhidria rezistenţă la histamină, asociată cu scăderea pînă la dispariţie a secreţiei de factor intrinsec. Este vorba de o gastropatie secretorie caracterizată printr-un deficit clorhidrosecretor absolut, rezultat, totdeauna, al atrofiei mucoasei gastrice.

Uneori *hipoclorhidria* poate avea *un caracter funcţional* (gastropatia funcţională secretorie fără expresie clinică), reversibilă cu încetarea influenţei inductoare: psihogene (stări depresive, melancolie), endocrine (hipotiroidism, insuficienţă corticosuprarenală) şi nutriţională (carenţă ferică şi vitaminică).

Anaciditatea (aclorhidria) este definită de absenţa HCl şi de persistenţa unui pH al sucului gastric în jurul lui 6, după stimularea farmacologică. Ea se întîlneşte la 4% din tinerii sănătoşi şi la 14—20% din bolnavii spitalizaţi pentru alte afecţiuni. Uneori, lipsa acidului clorhidric poate fi consecinţa unei neutralizări excesive, cînd în stomac pătrund prin reflux din duoden cantităţi mari de substanţe proteice dezintegrate, sînge, secreţii neoplazice etc.

Sistarea secreţiei de HCl pote fi falsă (aparentă) sau adevărată.

Aclorhidria falsă (aparentă) este cauzată de excesul secreţiei neparietale, care neutralizează ionii de hidrogen ai secreţiei parietale produşi în condiţii de repaus digestiv; după administrarea unui stimul maximal (histamină) pH devine acid prin apariţia ionilor liberi de hidrogen. Aceasta dovedeşte integritatea funcţională a masei de celule parietale. Aclorhidria de acest tip se întîlneşte la persoane normale, la bolnavii suferind de gastrită cronică superficială şi mai rar la cei suferind de ulcer sau cancer gastric. De asemenea, tulburările de inervaţie sau inhibiţia neuropsihică a secreţiei se însoţesc uneori de falsă aclorhidrie.

Aclorhidria adevărată, celulară, sau histaminorefractară, persistă şi după administrarea unui stimul în doză maximă (histamină). După stimulare maximală, răspunsul este absent sau insuficient pentru a coborî pH sucului gastric sub 6. Această situaţie evidenţiază leziuni ale celulelor parietale. Ele se întîlnesc în gastrita atrofică, (acută sau cronică), în 60% din cancerele gastrice, în anemia pernicioasă, în unele boli febrile, în subnutriţie. De reţinut că leziuni ale celulelor parietale, cu aceleaşi efecte, pot fi determinate prin mecanisme imunologice (generate de anticorpi anticelulă perietală).

Dacă leziunile interesează numai antrul piloric, lipseşte doar faza chimică a secreţiei de HCl; faza cefalică este conservată. Acelaşi fenomen are loc şi după îndepărtarea operatorie a antrului prin rezecţie gastrică. Atît faza cefalică, cît şi cea chimică pot fi interesate după rezecţiile gastrice asociate cu vagotomie bilaterală.

În gastritele acute se poate evidenția uneori aclorhidrie. Ea poate fi persistentă, ca sechelă ireversibilă a procesului inflamator.

Gastritele cronice se împart, după criteriul topografic, în : gastrita fundică (localizată la mucoasa fundusului gastric și fornixului) și gastrita antrală (localizată la mucoasa porțiunii orizontale a stomacului — stomacul alcalin). Dacă interesează zona fundică boala poate evolua cu deficit de HCl, pepsinogen și factor intrinsec ; dacă interesează zona centrală, gastrita evoluează cu deficit de gastrină.

De reținut că aclorhidria sau hipoclorhidria * sînt prezente exclusiv în gastritele fundice secundare atrofiei, respectiv diminuării masei de celule parietale acidosecretoare.

În anaciditate, concentrația pepsinei din sucul gastric poate fi normală sau scăzută.

Incidența anacidității, atît cea aparentă, cît și cea adevărată, crește cu vîrsta. Într-un lot de bolnavi suferind de afecțiuni gastrice, s-a găsit anaciditate în proporție de 25—30% la persoane de peste 60 ani. Incidența este mai mare la femei decît la bărbați.

Un loc aparte între sindroamele de hipoaciditate gastrică îl ocupă :
— glucagomul, carcinom pancreatic cu celule alfa, care evoluează cu diabet, eczemă și diaree însoțită de hipocloremie, hipercalcemie, hiperglicemie și în 60% din cazuri de aclohidrie ;
— sindromul Verner-Morrison, determinat de o tumoră pancreatică nonbetainsulară, secretantă, în principal, de VIP și, secundar, de polipeptide asemănătoare gastrinei, secretinei sau glucagonului. Clinic, sindromul se manifestă prin diaree apoasă (10—15/zi) cu pierdere masivă de apă și electroliți, în special cu hipopotasemie. Secreția gastrică variază în funcție de secreția tumorală : aclorhidrie histaminorezistentă, debit acid bazal scăzut cu răspuns normal la histamină cu hiperclorhidrie mare. În acest sindrom, spre deosebire de sindromul Zollingen-Ellison, gastrina nu stimulează MCP.

Deficitul de secreție a factorului intrinsec

Factorul intrinsec (FI) este secretat în celulele parietale din zona fundică a stomacului. Din punct de vedere chimic factorul intrinsec este o glicoproteină care, în anumite condiții (gastrită atrofică), poate deveni imunogenă, stimulînd elaborarea de IgG antifactor intrinsec. Acestea (IgG) reacționează fie cu molecula de glicoproteină din structura factorului intrinsec, fie cu zona de cuplare a factorului cu vitamina B_{12}. În lipsa funcției FI apar tulburări de sinteză a acizilor nucleici și, respectiv, de maturație a eritrocitelor, manifestată prin apariția de anemii megaloblastice prin deficit de vitamină B_{12}.

Există și circumstanțe caracterizate prin absența sau deficitul genetic de factor intrinsec. În aceste ultime circumstanțe apare forma juvenilă a anemiei megaloblastice. Faptul că în această afecțiune secreția de HCl este normală, duce la concluzia că leziunea este la nivel de structuri subcelulare. Ea nu interesează membrana celulelor parietale de care depinde secreția de HCl. În sprijinul acestei afirmații s-a arătat că în mixedem și în unele hipoclorhidrii scade secreția de factor intrinsec, dar nu și debitul

---

* Hiperclorhidria „orientează" afecțiunea spre ulcer și nu spre gastrită.

de HCl. Se confirmă că nu există corelaţie directă între scăderea debitului de factor intrinsec şi scăderea debitului de HCl.

În ulcerul duodenal creşte debitul de factor intrinsec, în ulcerul gastric debitul este normal, iar în gastrita atrofică este totdeauna scăzut.

Modificări calitative ale compoziţiei sucului gastric

Acestea sînt rare. Ele se caracterizează prin prezenţa de mucus modificat şi prin prezenţa unor substanţe cum ar fi ureea sau ionii metalelor grele, eliminate prin mucoasa stomacului. Acestea produc uneori ulceraţii ale mucoasei prin tulburări calitative ale mucopolizaharidelor din compoziţia mucusului. Mai exact, tulburările apărute scad capacitatea de protecţie a mucusului împotriva agresiunii clorhidropeptice, iar scăderea capacităţii de protecţie a mucusului explică apariţia leziunilor cu caracter ulcerativ.

*

În rezumat, maldigestia de origine gastrogenă este limitată. Explicaţia: pe de o parte activitatea enzimatică a sucului gastric este de amploare redusă; pe de altă parte deficitul activităţii enzimatice a sucului gastric este în cea mai mare parte compensat de activitatea enzimatică a sucului intestinal. În schimb, digestia intestinală este afectată prin creşterea cantităţii de suc gastric, prin deficitul sau absenţa acidului clorhidric şi prin tulburări de evacuare a stomacului:

- hipersecreţia de suc gastric, diluînd mediul intestinal, reduce concentraţia factorilor activi din lumenul duodeno-jejuno-ileal (enzime, săruri biliare);
- hiperaciditatea, scăzînd pH intraluminal, inactivează enzimele pancreatico-enterale, active la un pH alcalin şi accelerează tranzitul intestinal;
- hipo- sau aclorhidria tulbură evacuarea stomacului şi tranzitul intestinal, reduce secreţiile biliopancreaticoenterale şi, prin aceasta, scade eliberarea fierului din complexele alimentare organice;
- achilia gastrică, pe de o parte, accelerează evacuarea stomacului; pe de altă parte, în absenţa funcţiei bactericide a sucului gastric, este favorizată invadarea stomacului cu germeni patogeni, fie prin alimente, fie prin progresiunea florei gram negative din intestin.

FIZIOPATOLOGIA ACTIVITĂŢII MUSCULARE ŞI APARATULUI SFINCTERIAN AL STOMACULUI

NOŢIUNI DE MORFOFIZIOLOGIE

Alături şi împreună cu procesele chimico-enzimatice, la formarea şi evacuarea chimului gastric contribuie musculatura, tonusul şi aparatul sfincterian al stomacului. Contribuţia se referă la variaţiile coordonate de *tonus*, care asigură adaptarea stomacului la conţinutul său, şi *peristaltism*, care asigură frămîntarea şi fărîmiţarea particulelor incluse în bolul alimentar, amestecul lor cu sucul gastric, formarea chimului acid şi progresiunea lui, urmată de evacuarea în duoden.

Ambele aceste funcţii, de tonus şi peristaltică, sînt reglate de factori locali şi integrate de mecanisme sistemice vegetative şi endocrine. Coordonarea activităţii motorii şi a celei secretorii reprezintă condiţia obligatorie pentru evacuarea normală a stomacului. Legat de aceste condiţii sînt necesare două precizări :

— deşi tonusul şi peristaltismul nu depind direct de secreţie, mecanismele lor de reglare sînt comune. Aceasta explică de ce tulburările secretorii alterează motilitatea, respectiv evacuarea stomacului şi viceversa ;

— adaptarea volumului la conţinutul său este rezultatul aceloraşi reflexe vago-vagale cu cele care reglează secreţia sucului gastric. Dovadă : atonia gastrică şi hipo- sau anaciditatea sucului gastric după vagotomie.

Spre deosebire de celelalte segmente ale tubului digestiv, musculatura stomacului este formată din trei straturi de fibre musculare netede : extern, mediu şi intern.

Stratul muscular extern cu dispoziţia longitudinală, continuă omologul său esofagian. La nivelul cardiei stratul muscular extern se divide într-o bandeletă groasă şi îngustă care se răspîndeşte de-a lungul micii curburi, şi o a doua bandeletă, care se răspîndeşte de-a lungul marii curburi ; ambele se reunesc în regiunea pilorică, constituind un manşon care se continuă în duoden. În plus, bandeleta răspîndită de-a lungul micii curburi trimite prelungiri oblice care se unesc cu fibrele stratului circular.

Stratul muscular mediu, cel mai important şi cel mai constant, constituit din fibre cu dispoziţie circulară, formează inele dispuse neîntrerupt de la cardie la pilor : la nivelul cardiei, inele gastrice le continuă pe cele ale esofagului (sfincterul esofagian inferior) ; la nivelul pilorului fibrele circulare devin mai numeroase, mai extinse, formînd sfincterul piloric, după care se continuă cu fibrele circulare ale duodenului. Etanşeitatea care separă pilorul de duoden, mai exact etanşeitatea orificiului piloric, este asigurată de îngroşarea mucoasei, care la acest nivel formează o adevărată valvă.

Actualmente se consideră că evacuarea stomacului nu depinde numai de activitatea motorie a pilorului ; ea depinde de activitatea coordonată a complexului funcţional format din antru, pilor şi bulbul duodenal. Închiderea sau deschiderea pilorului sînt rezultatul activităţii motorii a antrului, respectiv a mecanismelor neuro-umorale declanşate de prezenţa chimului gastric acid în duoden.

Rolul pilorului pare a fi important în a împiedica refluxul biliar în stomac. Dovada : în timpul contracţiei peristaltice, pilorul se menţine contractat mult după ce bulbul s-a relaxat. Prin deschiderile ritmice ale pilorului (de trei ori pe minut) stomacul se evacuează progresiv în timp de 3—4 ore.

Stratul muscular intern (profund) este constituit din fibre oblice, care dispar în apropierea pilorului ; unele fibre oblice individualizate, constituie coleretul Helvetius cu rol redus în închiderea cardiei.

Fibrele netede care constituie musculatura stomacului sînt mai subţiri la nivelul fundului şi corpului stomacului (regiune cu rol de rezervă) şi mai groase, mai puternice la nivelul antropiloric (regiune cu rol de triturare, malaxare şi amestecare a bolului alimentar cu sucul gastric şi evacuarea chimului gastric). Aceste caracteristici morfologice, şi corespondentul lor funcţional, permit împărţirea stomacului în două sectoare „musculare" : proximal şi distal.

Sectorul proximal cuprinde fornixul şi o porţiune din corpul stomacului. El are numai rol de rezervor viu şi de amestec; în el sosesc treptat bolurile alimentare, care, stratificîndu-se în ordinea sosirii, determină relaxarea adaptativă a stomacului. Adaptarea se caracterizează prin diminuarea activă şi progresivă a tonusului musculaturii fundului şi corpului stomacului la conţinut. Este vorba de un proces care permite volumului să crească fără modificări semnificative ale presiunii intragastrice. Creşterea este însă limitată; cînd limita a fost depăşită de volum, presiunea intragastrică începe să crească şi în aceste condiţii tonusul participă la evacuarea conţinutului spre sectorul distal.

Sectorul distal cuprinde restul corpului, antrul şi pilorul. El are rol în malaxarea alimentelor şi amestecul lor cu sucul gastric. În acest sector, după ce sfincterele eso-gastric şi piloric s-au închis începe activitatea contractilă intensă. În funcţie de intensitatea şi momentul apariţiei lor contracţiile sînt de tip I, II şi III.

Undele de tip I, decelerabile cînd tonusul gastric este scăzut, cresc presiunea intragastrică cu aproximativ 5 cm apă. Ele reprezintă ceea ce se numesc „unde de frămîntare" sau de „mestecare" a chimului retropropulsat în antru.

Ele sînt circulare, pornesc de la peacemaker-ul situat la mijlocul porţiunii verticale a stomacului şi progresează de-a lungul fibrelor longitudinale spre joncţiunea piloro-duodenală. Pe măsură ce progresează, unele contracţii se epuizează pe parcurs, înainte de a ajunge la antru; altele continuă de-alungul antrului sub formă de unde contractile inelare.

Acestea, ajunse în apropierea pilorului, contractă puternic antrul terminal obliterînd lumenul canalului piloric, după ce parte din chimul gastric acid a trecut în duoden. Aici, prin stimularea mucoasei duodenale, sînt secretate polipeptidele cu caracter hormonal care menţin închis lumenul canalului piloric. În acelaşi timp, partea din conţinutul gastric ajuns în antru, după obliterarea canalului piloric, reflueazǎ în segmentul distal al stomacului. Alimentele retropropulsate, pe de o parte, continuă să fie amestecate cu suc gastric şi, pe de altă parte, prin brasaj, particulele solide sînt reduse. Brasajul contribuie la omogenizarea chimului gastric care, pînă în final, devine un amestec semilichid în care particulele se află sub formă de suspensie.

Undele de tip II corespund contracţiilor perigastrice. Ele cresc presiunea intragastrică de la 8–10 cm^3 H_2O la 10–50–100 cm^3 apă. La nivelul antrului, undele de tip II realizează gradiente presionale, suficiente pentru a promova evacuarea chimului gastric acid, înainte de obliterarea lumenului canalului piloric. După obliterare, începe refluarea, ciclul se reia, explicînd evacuarea ritmică a chimului gastric în duoden.

Undele de tip III realizează un tetanos aproape complet, care, crescînd presiunea intragastrică, diminuă lumenul stomacului; prin creşterea tonusului contribuie la propulsia chimului gastric spre duoden.

După golirea stomacului, dacă perioadele interdigestive se prelungesc, activitatea motorie a stomacului se intensifică, prin amplificarea undelor de tip I, care iau aspectul celor de tip II, concomitent cu apariţia senzaţiei de foame. Este vorba de aşa numitele „contracţii de foame" rezultate al suprapunerii mai multor unde succesive de tip II. Între ele este posibil ca stomacul să nu se relaxeze complet şi presiunea bazală să crească 1–2 minute, după care urmează relaxarea. Aceasta durează pînă la apariţia unui nou ciclu; ciclurile reproduc fenomenele motorii din stomacul distal. Ele sînt întrerupte de ingestia alimentelor. Concomitent cu relaxarea stomacului proximal și pe măsură ce acesta se umple, sînt declanșate contracțiile peristaltice. Umplerea are loc fără creșterea proporțională a tensiunii intragastrice care se adaptează la conținut prin alungire (peristolă).

Actualmente este demonstrat că atunci cînd undele peristaltice se apropie de pilor presiunea în antru crește simultan, dar nu proporțional cu presiunea din bulbul duodenal. Mai exact, creșterea de presiune este simultană de o parte și de alta a canalului piloric obliterat. Evacuarea ritmică a conținutului gastric în duoden începe pe măsură ce presiunea în antru crește, iar unda peristaltică se apropie de pilor, însă înainte de creșterea presiunii în bulbul duodenal. Evacuarea continuă și după ce presiunea în bulb a început să crească, dar încetează atunci cînd presiunea bulbară a crescut ca urmare a contracției sfincterului și o egalează pe cea antrală.

În concluzie, evacuarea stomacului nu depinde numai de starea de contracție, respectiv relaxare, a pilorului. Ea depinde de activitatea coordonată a unui complex funcțional format din antru, pilor și bulbul duodenal :

— închiderea sau deschiderea pilorului sînt rezultatul activității motorii a antrului, și, respectiv, a mecanismelor nervoase și umorale declanșate de ajungerea chimului acid în contact cu mucoasa bulbară ;

— rolul pilorului pare a fi important în împiedicarea refluxului în stomac (în timpul contracției peristaltice duodenale, pilorul se menține contractat mai mult decît bulbul duodenal).

Raportată la întregul stomac, motilitatea asigură :

— acomodarea stomacului la volumul rațiilor alimentare ingerate ;

— amestecul alimentelor ingerate cu suc gastric și formarea chimului acid ;

— evacuarea lentă și fracționată a chimului gastric în duoden într-un ritm care să permită desfășurarea normală a digestiei intraluminale și absorbției intestinale.

FIZIOPATOLOGIA ACTIVITĂȚII MOTORII A STOMACULUI

Tulburările activității motorii a stomacului pot fi grupate în tulburări de tonus, tulburări ale mișcării peristaltice, tulburări ale activității motorii a pilorului și tulburări de evacuare a stomacului. De obicei ele se asociază și reprezintă cel mai frecvent simptomul unei maladii organice : gastrită, ulcer, cancer etc.

Tulburările de tonus gastric

Hipertonia reprezintă o manifestare de însoțire a unor afecțiuni gastrice organice (ulcer peptic, gastrită etc.) sau funcționale (nevroză gastrică), a unor boli extragastrice (hipertiroidism, colică biliară sau renală, procese inflamatorii apendiculare etc.). În aceste ultime circumstanțe hipertonia este reflexă ; veriga inițială a reflexelor viscero-viscerale este reprezentată de organul primitiv afectat. Hipertonia apare frecvent în intoxicația cu plumb, nicotină etc.

Hipertonia se manifestă temporar şi periodic, sub formă de spasm, sau permanent, sub formă de modificare de volum.

Spasmul reprezintă forma extremă de creştere a tonusului gastric declanşat de cauze locale gastrice (perigastrită, ulcer peptic etc.) şi extragastrice (tabes dorsal, colică hepatică, renală sau intestinală, pancreatită, periviscerită, intoxicaţii acute, inclusiv cu morfină). El poate fi parţial (ulcer peptic, perigastrită etc.), regional (piloric) şi total, adică cuprinde întreg stomacul. Spasmul poate fi de origină neurogenă consecinţă a bolilor pacreatice şi litiazei biliare. Spasmul se poate întîlni în tetanie, intoxicaţii cu plumb, morfină etc. După durată, spasmul poate fi prelungit sau alternant.

Spasmul localizat care realizează stomacul „în clepsidră” însoţeşte ulcerul gastric şi dispare după vindecarea lui. În acest cadru, spasmul piloric (rareori observat la adult) este consecinţa unei leziuni iritative, fie în regiunea pilorică, fie duodenală, fie în regiunea antropilorică.

Rareori, spasmul evoluează fără nici o senzaţie subiectivă; alteori se însoţeşte de durere, fără a putea stabili o relaţie directă între spasm şi durere.

Modificările de volum ale stomacului sînt rar congenitale (microgastrie) şi mai ales dobîndite, secundare gastrospasmului (în tetanie), tabesului, ingest de soluţii caustice, tuberculozei, sifilisului, sclerodermiei, linitei plastice etc.

Dilataţia acută de stomac este consecinţa paraliziei acute a tonusului gastric cu gastroplegie prin mecanisme reflexe. Inhibarea tonusului stomacului este deseori însoţită de hipersecreţie, care poate ajunge de la 1500 ml la 40 l/zi.

Cauzele care declanşează reflexele cu efect gastroplegic sînt: marile intervenţii chirurgicale pe abdomen şi bazin, peritonitele, bolile infecţioase, traumatismele craniene şi abdominale, infecţiile encefalomeningeale, intoxicaţiile, stările toxicoseptice, ingerarea rapidă de cantităţi mari de alimente etc. Paralizia reflexă a aparatului neuromotoral stomacului, care generează gastroplegia, afectează atît tonusul cît şi motilitatea stomacului (ileus gastromezenteric acut). La aceasta se adaugă în parte şi obstrucţia piloro-duodenală, paralizia precedînd obstacolul.

La început stomacul flasc, cu pereţii inactivi, este destins de propriile sale secreţii (pe care nu le poate evacua) şi de cele care refluează din duoden. Distensia produsă de acumularea propriilor secreţii, stimulînd mucoasa gastrică, declanşează hipersecreţia care, la rîndul ei, creşte cantitatea de lichid acumulat în stomac. Se stabileşte astfel un cerc vicios: distensie-hipersecreţie, hipersecreţie-distensie. La acestea se supraadaugă compresiunea pilorică sau duodenală (produsă de stomacul destins) care creează condiţiile acumulării de lichid. Acumularea de lichid determină, la rîndul ei, subţierea pereţilor stomacului pînă la grosimea unei foi de hîrtie.

Deci, dilataţia acută de stomac este, în parte, consecinţa paraliziei aparatului neuromuscular al stomacului şi în parte obstrucţiei piloro-duodenale, paralizia precedînd obstrucţia. Consecinţele ei: deshidratare a extracelulară hipotonă, hipovolemie, hiponatremie, hipokaliemie şi alcaloză.

Tulburări ale mişcărilor peristaltice

Tulburarea mişcărilor peristaltice se traduce prin hiper- sau hipoperistaltism sau prin prezenta ambelor.

Hiperperistaltismul este o tulburare pur funcţională, caracterizată prin poziţia înaltă a stomacului, care prezintă mişcări peristaltice frecvente şi intense. Contracţia produsă de fiecare mişcare peristaltică fiind mai profundă, realizează adevărate strangulări funcţionale ale stomacului. Hiperstaltismul apare la nevrotici, la marii fumători şi, mai ales, la bolnavii cu tulburări de tranzit piloric (spasm piloric, ulcer, cicatrici, carcinoame pilorice, compresiuni şi tracţiuni prin aderenţe ale pilorului).

Cel mai frecvent, hiperperistaltismul stomacului este un peristaltism de stenoză; hiperperistaltismul se observă prin peretele abdominal şi se însoţeşte uneori de dureri cu caracter de crampă. În stenozele pilorice se pot observa şi unde antiperistaltice.

Hipoperistaltismul însoţeşte adesea atonia gastrică, bolile infecţioase, stările de caşexie şi stadiul de epuizare a stenozelor pilorice. În infiltraţia neoplazică difuză a stomacului şi în dilataţia acută de stomac, peristaltismul este complet abolit. La nivelul unei ulceraţii, a unei infiltraţii neoplazice limitate sau a unei aderenţe, există un deficit local de peristaltism.

Dischinezia gastrică este o gastropatie funcţională motorie, (nevroză gastrică) care uneori se manifestă prin mişcări peristaltice adînci şi rapide, iar alteori prin hipotonie gastrică postprandială (gastropareză idiopatică). De cele mai multe ori boala reflectă asinergismul dintre activitatea motorie a stomacului şi cea a pilorului. Este vorba de o dischinezie, cauza suferinţelor epigastrice caracteristice neînsoţite de alte manifestări.

În condiţiile asocierii şi a colonului destins de gaze, stomacul poate fi parţial deformat, realizînd aspectul de „stomac în cascadă". Cauzele cascadei pot fi reprezentate de: colon transvers sus situat, aderenţe, cancer, tumori gastrice etc. În toate aceste împrejurări, în compartimentul superior al cascadei se realizează o zonă de stază.

Tulburările activităţii motorii a pilorului

Cele mai importante tulburări motorii ale stomacului sînt cele localizate la nivelul pilorului: spasm piloric, insuficienţă pilorică, stenoză pilorică.

Spasmul piloric (pilorospasmul), caracterizat prin închiderea pilorului pe o durată care variază de la cîteva minute la cîteva ore (uneori peste 12) cu suspendarea evacuării stomacului se întîlneşte în stări de excitaţie psihică, intoxicaţie cu morfină, ulcer piloric, procese inflamatorii piloroduodenale; în mod excepţional este produs de corpi străini intragastrici. Spasmul poate înceta după evacuarea conţinutului gastric. La examenul radiologic, inelul piloric contractat apare ca o lipsă de substanţă între umbra duodenului şi a micii curburi a stomacului.

Insuficienţa pilorică, organică sau funcţională, se caracterizează prin pierderea capacităţii pilorului de a reţine alimente în stomac.

Insuficienţa pilorică funcţională, întîlnită în alcbilii gastrice, stenoze duodenale, se însoţeşte de destinderea simultană a bulbului, realizînd paralizia acută de stomac.

Insuficiența organică se întîlnește în infiltrațiile ulceroase, ulcer sau inflamații ale pilorului, în leziuni sifilitice sau tuberculoase ale pilorului. În toate formele organice, pilorul ia aspectul unui tub rigid prin care conținutul gastric alunecă rapid. Insuficiența pilorică se poate manifesta sub forma particulară a refluxului duodeno-piloric (fig. 41.18).

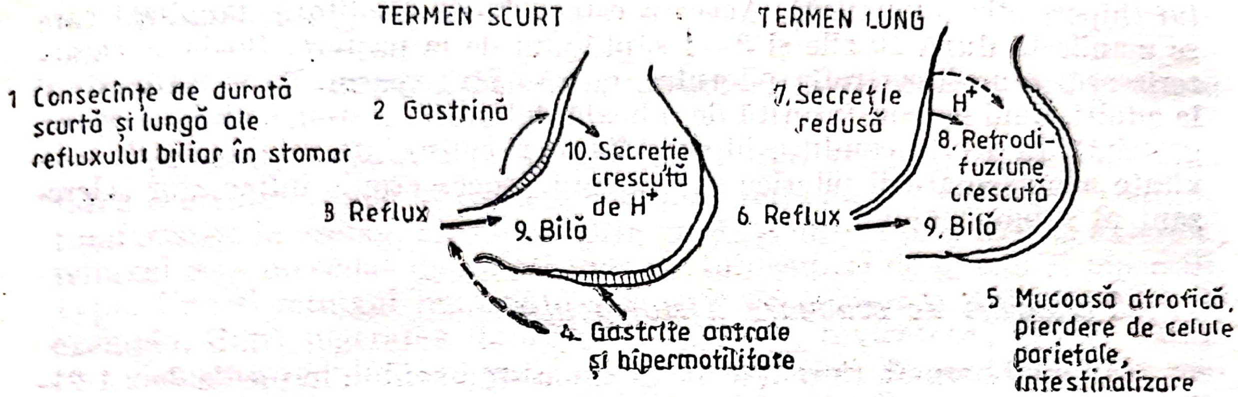

TERMEN SCURT
TERMEN LUNG
1 Consecințe de durată scurtă și lungă ale refluxului biliar în stomac
2 Gastrină
10. Secreție crescută de H^+
3 Reflux
9. Bilă
4. Gastrite antrale și hipermotilitate
7. Secreție redusă
H^+
8. Retrodifuziune crescută
6. Reflux
9. Bilă
5 Mucoasă atrofică, pierdere de celule parietale, intestinalizare

Fig. 41.18. — Consecințele gastrice ale refluxului conținutului duodenal, de durată scurtă sau lungă.
1. Consecințe de durată scurtă. 2. Gastrină. 3. Reflux de bilă. 4. Gastrite antrale și hipermotilitate. 5. Gastrită atrofică cu pierdere de celule parietale și intestinalizare. 6. Reflux. 7. Secreție redusă. 8. Retrodifuziune crescută. 9. Bilă. 10. Secreție crescută de ioni de hidrogen.

Refluxul duodeno-piloric este consecința incompetenței sfincterului piloric; el se evidențiază în gastritele cronice, ulcerul peptic (atunci cînd se produce o contracție duodenală nesincronizată cu contracția antrală). În ulcerul peptic cu localizare gastrică, insuficiența pilorică persistă și în perioadele neevolutive ale bolii.

Refluxul duodeno-piloric, consecința incapacității funcționale a complexului antru-pilor-bulb duodenal, ocupă un loc important în patogenia gastritelor cronice și a ulcerului gastric. În patogenia acestor afecțiuni un rol important revine direct acțiunii sărurilor biliare, refluate în stomac, capabile de a rupe bariera mucoasei gastrice cît și lizolecitinei și enzimelor, toate componente ale sucului duodenal refulat în stomac (fig. 41.18).

Stenoza pilorică este o leziune organică ireversibilă condiționată de tuberculoză, intoxicații cu substanțe caustice sau inflamații ale pilorului, însoțite de eroziuni, ulcere și fisuri ale stomacului. Ea poate fi produsă și de pericolecistite sau alte procese inflamatorii locale ale peritoneului, care fixează pilorul la țesuturile înconjurătoare. Mai exact, stenoza pilorică a adultului este rezultatul cicatrizării leziunilor provocate de substanțe caustice, a aderențelor extrinseci, neoplasmelor infiltrative mai ales pancreatice etc.

În evoluția stenozei pilorice se distinge o fază compensată și o fază decompensată:
— în faza compensată mișcările peristaltice ale stomacului sînt intense din cauza obstacolului pilorului stenozat, care se opune trecerii chimului gastric, spre duoden: intensificarea, capabilă să evacueze normal sau puțin accelerat conținutul gastric, duce la hipertrofia musculaturii stomacului;

— în faza decompensată mişcările peristaltice, şi peristaltice de intensitate crescută, devin insuficiente pentru a goli stomacul; activitatea motorie a stomacului se reduce, ca urmare a suprasolicitării musculaturii hipetrofiate. Decompensarea apare cînd se tulbură corelaţia dintre forţa de contraţie a musculaturii şi gradul stenozei pilorice.

Se descriu şi forme particulare precum *stenoza hipertrofică a pilorului* (hipertrofia idiopatică). Aceasta este o boală ereditară, familială care se manifestă după 10 zile şi 3—4 săptămîni de la naştere. Boala se caracterizează prin hipertrofia pilorului, cu sau fără spasm. Ea se întîlneşte şi la adulţi, fiind deseori însoţită de o boală dobîndită a stomacului (ulcer sau gastrită). În aceste condiţii, hipertrofia ar fi consecinţa unui exces de activitate a musculaturii pilorice sau a unui proces cronic inflamator sclerozant al submucoasei.

Tulburări de evacuare a stomacului

În mod normal, timpul de evacuare a stomacului, în medie de 2 1/2—3 ore, poate ajunge pînă la 4 1/2 ore. El depinde de foarte mulţi factori şi, în primul rînd, de natura alimentelor ingerate.

Tulburările timpului de evacuare a stomacului se traduc prin: evacuări accelerate, evacuări întîrziate şi evacuări inversate.

Evacuări accelerate

Evacuările accelerate ale stomacului se întîlnesc în:

— achilie, caracterizată atît prin creşterea peristaltismului, cît şi prin insuficienţa funcţională a pilorului;

— stomacul scleros sau carcinomatos, în care alimentele se scurg prin pilorul rigid în intestin;

— stenoza pilorică, în care stenoza relativ redusă este supracompensată printr-o creştere reacţională a peristaltismului;

— rezecţiile gastrice şi anastomozele bontului cu jejunul; cînd bontul gastric restant este mic evacuarea poate fi rapidă. În aceste împrejurări, ingestia unei cantităţi mari de alimente sau lichide este urmată, după aproximativ jumătate de oră, de o senzaţie de slăbiciune, transpiraţie şi chiar lipotimie (vezi sindromul Dumping).

La normal, încărcarea acidă a bulbului duodenal, stimulînd receptorii acidosensibili declanşează un reflux adrenergic care prin efect feedback inhibă atît secreţia acidă cît şi motilitatea gastrică. La bolnavii suferind de ulcer duodenal, hipersecreţia de HCl explică evacuarea rapidă a conţinutului gastric, tulburarea caracteristică acestei afecţiuni.

Evacuări întîrziate

Evacuările întîrziate ale stomacului se întîlnesc în atoniile gastrice cu stomacul sus situat, stenozele pilorice decompensate, primul stadiu al gastritei acute, dilataţiile acute de stomac şi iritaţiile date de leziuni ale corpului stomacului (ulcer, carcinom).

După durata timpului de evacuare, se descriu : insuficiența de evacuare de gradul I, cînd timpul de evacuare este de 4—8 ore, insuficiența de evacuare gradul II, cînd timpul de evacuare depășește 12 ore și insuficiențe de evacuare gradul III, cînd timpul de evacuare depășește 24 de ore.

Evacuări inversate

Evacuările inversate sînt reprezentate de vărsături, regurgitații și eructații.

Vărsătura (voma) este un act reflex (fig. 41.19) declanșat de excitarea centrului vomei și caracterizat prin refluxul involuntar al conținutului gastric în esofag, iar de aci prin gură (și uneori prin nas) la exterior; refluxul este precedat de obicei (dar nu totdeauna) de greață și hipersalivație. Uneori refluxul reprezintă o reacție de apărare a organismului, de exemplu, după ingerarea de alimente alterate, toxice etc., alteori vărsătura devine o manifestare patologică, condiționată de modificări ale mediului extern (balonare, excitarea analizatorului vestibular, optic sau olfactic) sau ale mediului intern al organismului (afecțiuni ale tractului gastro-intestinal, rinichiului etc.).

Actul vărsăturii implică sincronizarea activității inversate a musculaturii stomacului, esofagului și pereților abdomenului, la care se pot asocia și mișcări antiperistaltice ale intestinului. Ea începe prin inspirație profundă, după care epiglota coboară simultan cu ridicarea palatului moale și a laringelui și închiderea glotei. În felul acesta este împiedicată pătrunderea conținutului gastric refluat în căile aeriene și nas. Refluarea conținutului gastric devine posibilă după relaxarea cardiei, la care se adaugă contracția pilorului și dilatația fundului stomacului, care favorizează deplasarea conținutului gastric spre segmentul proximal al stomacului. Paralel cu închiderea pilorului și deschiderea largă a cardiei se produce dilatarea esofagului, contracția puternică a diafragmului și a mușchilor abdominali, care, crescînd presiunea intraabdominală, favorizează refluarea conținutului gastric spre esofag. În tot acest proces, stomacul joacă un rol, mai mult sau mai puțin pasiv, golirea lui fiind determinată de contracția mușchilor abdominali și ai diafragmului. La nivelul stomacului există, în timpul vărsăturii, unde antiperistaltice rare, la care se adaugă mișcări intense de pendulare. Uneori, la fenomenele descrise, se adaugă mișcări antiperistaltice ale intestinului. Acestea permit pătrunderea în stomac a conținutului intestinal, care se elimină la exterior cu masa substanțelor vărsate (vărsături biloase sau fecaloide).

Coordonarea actelor motorii care participă la realizarea fenomenului complex al vărsăturii este realizată de către centrul vomei situat în bulb pe planșeul ventriculului IV din partea dorsală a formației reticulare laterale. El face parte dintr-o constelație de centri viscerali foarte apropiați (centrul respirator, nucleii salivari, centrul defecației, centrii vasomotori, nucleii vestibulari) fapt care explică reacțiile vegetative ce însoțesc vărsătura : inspirație profundă, hipersalivație, reacții vasomotorii etc. În raport cu topografia centrului vomei, în substanța reticulară posterolaterală, în apropierea acestui centru, există o „zonă chemoreceptoare", a cărei distrugere împiedică și, a cărei excitare directă (de exemplu cu apomorfină), declanșează vărsătura. Se pare că centrul bulbar al vomei, situat în planșeul ventriculului IV este activat direct de impulsurile plecate de la nivelul tubului digestiv sau al altor regiuni, iar „zona chemoreceptoare" nu reprezintă decît un „releu" de transmitere a impulsurilor care excită centrul vomei.

Centrul vomei poate fi excitat *reflex*, veriga inițială pornind de la nivelul receptorilor organelor interne, „*automat*", de către substanțele ajunse pe cale sanguină la nivelul „zonei chemoreceptoare" din substanța reticulară și *central*, de la nivelul etajelor supraiacente.

În raport cu aceste mecanisme, se descriu : vărsătura reflexă, vărsătura de origină centrală sau psihogenă și vărsătura „automată" de origină hematogenă.

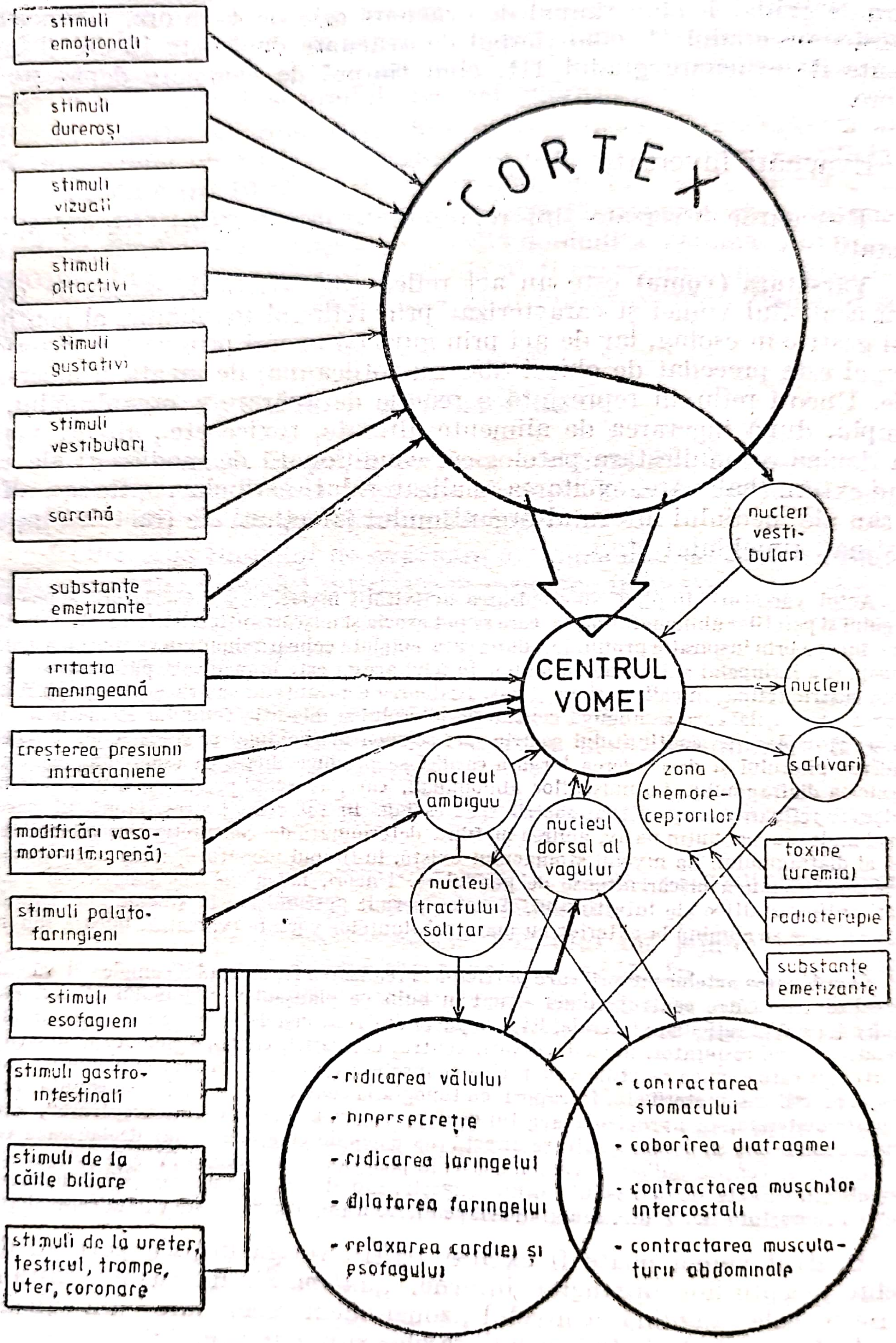

stimuli emoționali
stimuli dureroși
stimuli vizuali
stimuli olfactivi
stimuli gustativi
stimuli vestibulari
sarcină
substanțe emetizante
iritația meningeană
creșterea presiunii intracraniene
modificări vaso-motorii (migrenă)
stimuli palato-faringieni
stimuli esofagieni
stimuli gastro-intestinali
stimuli de la căile biliare
stimuli de la ureter, testicul, trompe, uter, coronare
CORTEX
nuclei vestibulari
CENTRUL VOMEI
nuclei
salivari
nucleul ambiguu
nucleul dorsal al vagului
zona chemoreceptorilor
nucleul tractului solitar
toxine (uremia)
radioterapie
substanțe emetizante
- ridicarea vălului
- hipersecreție
- ridicarea laringelui
- dilatarea faringelui
- relaxarea cardiei și esofagului
- contractarea stomacului
- coborîrea diafragmei
- contractarea mușchilor intercostali
- contractarea musculaturii abdominale

Fig. 41.19. — **Cauzele și elementele componente ale actului reflex de vomă.**

În *vărsătura reflexă*, fibrele aferente ale arcului reflex, pe calea căruia sosesc impulsuri la centrul vomei, intră în structura vagilor, a splanhnicilor (de la organele cavității abdominale), a glosofaringianului (de la rădăcina limbii și a laringelui), a frenicilor, a nervilor optici, olfactivi și vestibulari. Fibrele eferente trec prin frenic la diafragm și, prin nervii spinali, la mușchii peretelui abdominal.

Vărsătura reflexă poate fi declanșată de o serie de factori chimici (substanțe toxice ingerate odată cu alimentele sau formate în timpul digestiei) și mecanici, care excită terminațiile vagale sau simpatice din mucoasa stomacului. Dintre factorii chimici emetizanți, sînt citați: tartratul de antimoniu, muștarul, ipeca, clorura mercurică, sulfatul de cupru și zinc etc. Unele substanțe emetizante, cum este, de exemplu tartratul de antimoniu, introduse în stomac, acționează asupra terminațiilor nervoase ale vagului; altele, cum este de exemplu clorura de mercur, acționează mai mult asupra terminațiilor simpatice. Alți agenți emetizanți, de exemplu, muștarul, apa sărată, sulfatul de zinc sau cupru etc., acționează atît asupra terminațiilor nervoase vagale, cît și asupra celor simpatice.

Între factorii care declanșează vărsături reflexe intră: diversele boli acute sau cronice ale tubului digestiv sau ale altor sisteme funcționale: gastrite acute și cronice, boala ulceroasă, cancerul gastric, nevroza gastrică, spasmul piloric, enterocolitele, apendicita, constipația, colecistita, calculoza biliară, peritonita, inflamațiile ovariene, uterine, leziuni bazinetale etc.

În sfîrșit, există substanțe medicamentoase emetizate (dozele mari de digitală, pilocarpină etc.) care declanșează vărsături reflexe excitînd terminații senzitive de la nivelul miocardului.

Vărsătura centrală neuro- sau psihogenă poate fi declanșată de: emoțiile puternice sau de impulsurile venite de la polul periferic al analizatorilor, optic, olfactiv, gustativ și vestibular. Aceste impulsuri acționează asupra etajelor superioare ale sistemului nervos central și, prin intermediul centrilor subcorticali, excită centrul bulbar al vomei.

Între factorii care mai pot declanșa vărsături de origine centrală există: tulburările de irigație cerebrală, bolile organice ale creierului și meningelor (comoție cerebrală, hemoragie cerebrală, meningite, tumori cerebrale), bolile labirintului și urechii medii, accesele acute de hipertensiune intraoculară din glaucom etc.

Mecanismul de apariție a vărsăturilor în toate aceste împrejurări, pare a fi legat de scăderea pragului de excitabilitate a centrului vomei, pînă la un punct care permite apariția vărsăturii. De remarcat faptul că vărsătura centrală apare brusc și nu este precedată sau însoțită de greață.

Vărsătura prin excitarea „automată” a centrului vomei este produsă de substanțele toxice care ajung la acest nivel pe cale hematogenă. Astfel, apomorfina, ipeca (emetina), piroxina etc., administrate intervenos, provoacă vărsături prin acțiunea directă asupra zonei chemoreceptoare din substanța reticulară posterolaterală. În același mod acționează oxidul de carbon, clorul, toxinele microbiene, anumite substanțe care iau naștere în organism în cursul insuficienței hepatice, renale etc.

Din cauza particularităților sale, se descrie separat *vărsătura la copii*, foarte frecventă, care este neurogenă și are cauze multiple. În stadiul inițial al bolilor febrile (atunci cînd temperatura începe să crească); vărsătura apare „nemotivat", ca și în tumorile cerebrale.

La copiii mici, vărsătura apare foarte ușor, nu este precedată de greață, are aspect de regurgitație produsă de contracția stomacului și deschiderea cardiei, fără contracția drepților abdominali. Ușurința cu care apar aceste regurgitații este explicată de imaturitatea morfofuncțională a structurilor neuromusculare ale tubului digestiv, de poziția verticală a stomacului, de dezvoltarea redusă a micii curburi, a fundului stomacului și cardiei, de eficiența foarte marcată a sfincterului piloric etc. La aceasta se adaugă deschiderea lineară a esofagului în stomac și poziția orizontală a sugarului, poziție care favorizează refluarea, cu ușurință în esofag, a conținutului lichid a stomacului.

Vărsăturile apărute în primele săptămîni sau luni de viață au cel mai frecvent un caracter funcțional. Ele sînt condiționate de alimentația insuficientă, de aerofagie, de atonia sau insuficiența cardiei, de spasmul sfincterului piloric etc. Vărsăturile de natură organică, mai rare la copii, sînt foarte grave și, de cele mai multe ori, au indicație cooperatorie. Ele sînt produse de atrezii ale duodenului, intestinului subțire sau gros, de megaduoden, hernie diafragmatică etc. La copiii de orice vîrstă și în special la preșcolari, pot să apară vărsături de origine neurogenă, uneori voluntare, pe un fond nevropat.

Regurgitația este un fenomen înrudit (din punct de vedere al fenomenelor mecanice) cu vărsătura. Ea se caracterizează prin revenirea alimentelor în cavitatea bucală, neînsoțită de greață sau de vreo altă tulburare caracteristică vărsăturii. Dacă alimentele sosite în cavitatea bucală sînt mestecate din nou și reînghițite, fenomenul se numește „ruminație". Atît regurgitația, cît și ruminația sînt de origine neurogenă. Ele dispar prin educație și psihoterapie.

Eructația se caracterizează prin eliminarea la exterior a aerului înghițit odată cu alimentele. În mod normal, odată cu alimentele se înghite aer în condițiile unei alimentații rapide, a fumatului excesiv, a mestecatului de gumă etc. Parte din aerul înghițit în exces este regurgitat imediat din esofag în timpul actului de deglutiție, iar parte pătrunde în stomac și se acumulează în fornix. De aici este eliminat printr-un act mai mult sau mai puțin spontan. Bolnavi cu eructație cronică, înghit imediat o nouă cantitate crescută de aer și ciclul reîncepe, actul devenind în timp, involuntar. Deci, eructația nu este consecința unei fermentații a alimentelor sau a unei acțiuni specifice colecistice, gastrice etc. Cel mai des ea este indusă de o senzație de plenitudine abdominală sau de jenă pe care bolnavul are impresia că o ușurează prin eructație; ușurarea este însă tranzitorie.

FIZIOPATOLOGIA SECREȚIEI INTESTINALE (TULBURĂRI DE FORMARE A CHILULUI INTESTINAL)

GENERALITĂȚI

Intestinul subțire desăvîrșește degradarea catalitică a glucidelor, lipidelor și proteinelor, adică transformarea lor în monomeri absorbabili. Limitată astfel, activitatea intestinului subțire se referă numai la digestia intraluminală. Ea este însă dublată de activitatea digestiv-absorbtivă a complexului structural-funcţional reprezentat de aparatul enterocitar care, pe de o parte, scindează enzimatic ultimii dimeri rămaşi nedegradaţi, şi, pe de altă parte, absoarbe şi transportă monomerii asimilaţi spre căile metabolice. Delimitată astfel, digestia intraluminală pregătită şi, într-o mică măsură, începută în cavitatea bucală şi stomac, se continuă cu formarea chilului intestinal şi se termină în colon (şi sub influenţa florei microbiene). Formarea chilului intestinal este, pe de o parte, rezultatul acţiunii unui amestec de săruri biliare (cuprinse în bilă) şi suc pancreatic şi, pe de altă parte, a florei intestinale saprofite; amestecul începe la nivelul compartimentului duodenal delimitat de sfincterele Kapandji şi Ochsner (în care se deschide papila ampulei Vater). Acesta reprezintă teritoriul de confluenţă a chimului gastric, a sucului pancreatic, a bilei (funcţia bilio-digestivă a ficatului) şi a secreţiei duodenale.

La formarea chilului intestinal propulsat de activitatea motorie a intestinului subţire spre valvula ileo-cecală contribuie pe parcurs şi în măsură redusă sucul intestinal propriu-zis (*sucus entericus*).

În sensul cel mai larg noţiunea de suc intestinal reprezintă o mixtură complexă (include pe lîngă sucul intestinal propriu-zis, suc pancreatic, pigmenţi şi săruri biliare etc.) care realizează digestia intraluminară în prezenţa florei intestinale saprofite. Contribuţia acesteia din urmă nu este deloc neglijabilă; în procesul digestiei intraluminale flora microbiană participă nu numai la digestie ci şi la unele sinteze care au loc în lumenul intestinal (vezi cap. 39).

Fenomenul de exsudaţie proteică *

Noţiuni de fiziologie. Funcţional, tubul digestiv este dominat de două fenomene majore: de absorbţie din lumen şi de exsudaţie în lumen.

Primul fenomen se referă la capacitatea tubului digestiv de a absorbi-insorbi din lumen în primul rînd monomerii asimilaţi în procesul digestiei şi pe cei aduşi ca atare de alimente (inclusiv apa). Cel de al doilea fenomen este legat de eliminarea în lumen a o serie de substanţe rezultate din catabolismul proteic general (de exemplu uree) precum şi unele produse sintetizate în organism care ajung în lumen sub formă de complexe proteice sau lipoproteice (de exemplu imunoglobuline IgA şi IgM, complement etc.).

La cele de mai sus se adaugă, pe de o parte, eliminările transparietale de apă (ce diluează conţinutul intraluminal), rezorbite ulterior în segmentul distal al ileonului şi mai ales în colon, şi, pe de altă parte, secreţia în lumenul intestinal de:

— sucuri bilio-digestive şi pancreatice bogate (pe lîngă enzime) în acizi organici, apă, electroliţi etc.

— mucus cu rol protector al mucoasei digestive şi reglator al propulsiei conţinutului intestinal;

— produşii rezultaţi din degradarea de către sucurile digestive a celulelor epiteliale descuamate;

---

* Fenomenul de exsudaţie proteică nu trebuie confundat cu enteropatia exsudativă primară sau limfangiectazia, cauză a celor mai multe hipoproteinemii „idiopatice", care trebuie diferenţiate de cea secundară a unei boli bine definite.

Exsudaţia proteică, de aproximativ 55 g/zi, provine din:
— conţinutul celor 6—8 l sucuri digestive, ceea ce reprezintă 2—4 g proteine/zi la litru;
— pierderile din plasmă prin peretele stomacului a 2—2,5 g/zi proteine;
— pierderile din plasmă prin peretele intestinal a 1—2 g/zi;
— producţia directă (secretată) de gamaglobuline;
— descuamarea, care permite pierderea zilnică a 5—6 g sub formă de proteine; şi
— probabil 3—4 g sub alte forme.

Fiziopatologia exsudaţiei proteice. Exsudaţia proteică anormală nu este o boală, ci un simptom expresie a unei boli bine definite; mecanismul ei este multiplu: amplificarea exsudaţiei în parte, consecinţa hipersecreţiei de mucus şi/sau de enzime, creşterii turnoverului epitelial cu pierderi de proteine structurale şi, în parte, consecinţa eliminărilor crescute de imunoglobuline.

La cele de mai sus se adaugă:
— transvazarea proteinelor circulante şi eliminarea lor din intestin pe căi variate reprezentate de substratul morfologic al afecţiunii de bază;
— inflamaţia, care favorizează exsudaţia proteică prin congestie, hiperpermeabilitate vasculară şi edemul interstiţial;
— alterările distrofice ale epiteliului şi denudările parcelare, care-i asigură condiţii favorabile maxime.

O condiţie aparte este reprezentată de limfangiectazia intestinală idiopatică, caracterizată prin anomalii ale căilor limfatice (stenoze, agenezii, şunturi), care produc secundar dilatarea lor.

De reţinut că:
— exsorbţia nu este limitată numai la nivelul intestinului subţire. Ea poate acompania şi unele afecţiuni gastrice de exemplu gastrita hipertrofică (boala Menetrier);
— fluxul mare de proteine din lumenul intestinal depăşeşte capacitatea de scindare şi reabsorbţie a lor *;
— în afecţiunile cu ulceraţii ale tractului digestiv (de exemplu retrocolita ulcero-hemoragică) are loc un proces de plasmexodie, prin care, alături de proteine, se pierde apă şi electroliţi;
— în afecţiunile ulceroase au loc procese de secreţie glandulară „spontană";
— în pericardita constrictivă, limfangeita obliterantă idiopatică, se rup capilarele limfatice din peretele intestinal şi apare limforagia consecutivă, care se manifestă prin deficit limfoproteic;
— în afecţiunile care interesează şi peretele intestinal (edem, infiltrate inflamatorii etc.) se produce distrucţia structurilor interenterocitare.

În cadrul acestor afecţiuni, exsudează în lumenul intestinal, în primul rînd, cantităţi crescute de structuri proteice şi apă. Primele nu reprezintă decît markerii procesului de exsudaţie însoţit de pierderi simultane de aminoacizi graşi, vitamine (în special complexul B), electroliţi (în special K^+ şi Mg^{+2}), oligoelemente (în special Mn şi Co). Este deci vorba de un proces patologic complex în cadrul căruia veriga principală este reprezentată de eliminarea în lumen a unor cantități mari de proteine, care duc la un bilanț proteic negativ (sintezele nu pot compensa pierderile) și la manifestări nutriționale dominate de pierdere ponderală și edeme.

---

* Se produce astfel spolierea organismului de proteine endogene; la spoliere contribuie şi accelerarea tranzitului intestinal. În acelaşi timp aminoacizii reabsorbiţi din lumen în cantităţi crescute, depăşind capacitatea ficatului de a-i metaboliza, se elimină prin urină.

NOȚIUNI DE MORFOFIZIOLOGIE A INTESTINULUI SUBȚIRE

Intestinul subțire continuă stomacul și se termină la valvula ileocecală. El este un conduct musculo-membranos de 6—8 lungime, relativ cilindric, care în ansamblu are formă de pîlnie : diametrul său este în porțiune inițială de 3—3,5 cm, ajunge în porțiunea terminală prin diminuarea treptată a calibrului său, la 2—1,5 cm.

Intestinul subțire este format din potcoava duodenală (segmentul fix de 20—30 cm lungime), urmată de jejun (280—300 cm lungime) și ileon (400—450 cm lungime).

Macroscopic duodenul are formă de potcoavă cu deschidere spre stînga ; conturul ei este format din cele trei porțiuni D_1, D_2, D_3 care mărginesc capul pancreasului.

Funcțional, duodenul poate fi împărțit în patru segmente (vezi activitatea motorie a intestinului) : bulbul, compartimentul cuprins între sfincterele Kapandji și Ochsner, regiunea postvateriană și zona de pacemaker a D_2—D_3.

În reglarea secreției un rol este deținut de bulbul duodenal. Bulbul, situat la extremitatea proximală a primei porțiuni, este delimitat de o ușoară îngroșare circulară a musculaturii situată la aproximativ cinci cm. Ajuns aici, chimul gastric, acid, pe de o parte, stimulează secreția de secretină, colecistochinin-pancreozimină etc. și, pe de altă parte, este tamponat de sucul duodenal cu $pH = 7$, secretat de glandele Lieberkühn și Brunner și adus la un pH optim.

În plus, sucul duodenal conține mucus, resturi celulare și o enzimă proteolitică asemănătoare pepsinei, cu acțiune asupra colagenului din compoziția chimului gastric ; alcalinitatea sa crescută se datorește concentrației mari de bicarbonat. Acesta, împreună cu mucusul, asigură protecția mucoasei duodenale de agresiunea clorhidropeptică a chimului gastric.

Jejunul și ileonul sînt dotate cu mobilitate marcată ; între ele nu există delimitări morfologice precise (la nivelul jejunului mucoasa este mai îngroșată și valvulele conivente — Kerkring — mai înalte și mai numeroase).

Pe suprafața endoluminală a intestinului subțire se află celule epiteliale cu particularități bine definite — enterocitele, adevărate unități structural-funcționale prevăzute cu microvilozități care conferă caracterul catifelat al mucoasei duodenojejunoileale (fig. 41.20). Fiecare din aceste unități reprezintă un aparat înalt specializat ; la nivelul lor se termină digestia și începe absorbția. Aceasta din urmă se termină cu transportul monomerilor asimilați, spre căile metabolice. La realizarea acestor funcții, din structura intestinului subțire participă : mucoasa, cu corionul și musculatura mucoasei, și submucoasa.

Mucoasa acoperă întreaga suprafață de aproximativ 200 m^2; la creșterea suprafeței contribuie atît valvele semilunare (Kerkring), pliurile semilunare ale mucoasei și submucoasei (apar în porțiunea descendentă a duodenului, ating densitatea maximă în jejun, diminuă spre ileon și dispar la aproximativ 50 cm de valvulă ileo-cecală), cît și vilozitățile ce aparțin aparatului enterocitar (fig. 41.20).

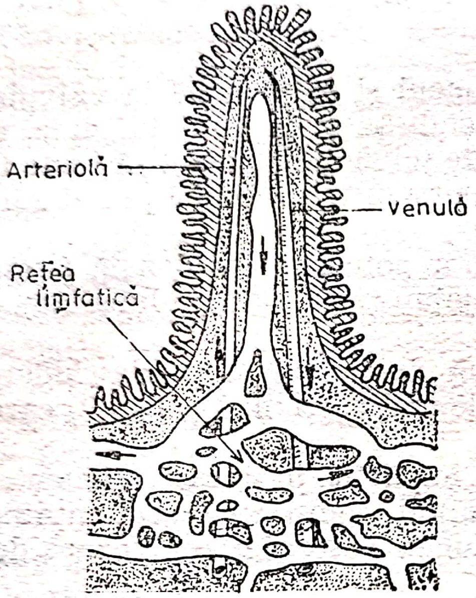


Fig. 41.20. — Reprezentarea schematică a unei vilozități intestinale.

În segmentul inițial mucoasa posedă foliculi limfatici solitari; în segmentul terminal al jejunului și în ileon, foliculi se aglomerează în plăci Peyer.

În structura microscopică a mucoasei, în cadrul epiteliului unistratificat, se diferențiază celule cu platou striat (enterocite), celule caliciforme, celule Kultchitsky, celule Paneth și celule endocrine. Pe de o parte, el învelește mucoasa intervilozitară, epiteliu de acoperire, în majoritatea format din enterocite (epiteliu cu platou striat) și, pe de altă parte, intră în structura aparatului glandular (epiteliu glandular) reprezentate de:

— glandele Lieberkühn, prezente pe toată suprafața endoluminală, de la versantul duodenal al pilorului pînă deasupra orificiului anal.

— glandele Brunner prezente numai în duoden, ce ocupă tot corionul (grupul superficial) și submucoasa (grupul profund) peretelui intestinal.

Celulele caliciforme reprezintă 20% din totalul celulelor epiteliale ale mucoasei intestinului subțire. Ele sînt adevărate glande mucoase unicelulare răspîndite printre enterocite; mai numeroase spre baza vilozităților, rare la nivelul duodenului, numărul lor crește treptat atingînd densitatea maximă în ileon. Forma de cupă a celulelor caliciforme este conferită de granulele de secreție (picături de mucus) format de glicoproteine sulfate, care conțin glucoză, aminoglicani sub formă de mucoproteine „ambalate" și sub formă de granule de mucogen. Acestea sînt eliminate în lumenul intestinal prin procese de exocitoză (mecanism paracrin).

Glicoproteinele din constituția mucinei constituie „piesa secretorie" pe care o fixează IgA, produsă de plasmocitele din corion; aceasta le conferă un rol major în imunitatea intestinală (vezi cap. 39).

Celulele Kultchitsky (argentafine) sintetizează variate substanțe cu efect farmacodinamic și în primul rînd serotonina și bradichinina, capabile de a stimula contracția musculaturii netede vasculare și intestinale.

Celulele Paneth se găsesc în special în zona criptelor glandulare Lieberkühn (zona de regenerare a întregului epiteliu de înveliș intestinal) precum și în zona secretorie.

Celulele endocrine sînt de mai multe tipuri :
— enterocromofine (EC) de tip EC_1 și EC_2, răspîndite în întregul intestin ; ele sînt absente în glandele Brunner, rare în epiteliul vilozităților intestinale, frecvente în profunzimea glandelor Lieberkühn și predomină în complexul antru-pilor-bulb duodenal. Ele secretă : serotonină, kalicreină, bradikinină, motilină și substanța P ;
— celulele G (de la gastrină) se găsesc în antrul piloric, dar sînt răspîndite și în glandele Libereкühn și Brunner din duoden ;
— celulele răspîndite în tot tractul gastrointestinal, în special în duoden, unele asemănătoare cu celulele A din pancreas ; altele posedă granulații de somatostatină (celule D) iar celulele K granulații are secretă GIP *(*fost *gastric inhibitory polypeptid* ; nume recunoscut acum, *glucose insulinotropic peptide)* ;
— celulele EG (elaborează enterogastrină), sau celulele L *(larger)* cu sediul în glandele Lieberkühn, Brunner și epiteliul vilozitar, răspîndite în întregul intestin, predomină în duoden și ileon. În același grup se încadrează celulele A (sau A_2) cu caracteristici asemănătoare celulelor Langerhans și celulelor AL (A-like) mai rare, dar existente în stomac și intestinul subțire. Activitatea secretorie a celulelor A este stimulată în primul rînd de pH acid al sucului gastric ;
— celulele S *(smaller)* sînt frecvente în duoden (1/4 din celulele endocrine ale duodenului) și rare în jejun. Ele secretă secretină, care stimulează secreția de pepsină și, exercitînd un puternic efect coleretic, îmbogățesc conținutul bilei în HCO^-_3. În plus, celulele S inhibă secreția acidă a stomacului și pe cea digestivă, tonusul sfincterului inferior și evacuarea stomacului ;
— celulele I secretă colecistokinina (CCK=pancreozimină), care are efect ecbolic (stimulează secreția de enzime pancreatice) și efect specific asupra căilor biliare (contracția veziculei biliare, relaxarea sfincterului Oddi) asigurînd evacuarea bilei în duoden ;
— celulele H răspîndite în intestinul subțire și colon, par a fi celule secretoare de VIP *(vasoactiv intestinal polypeptid)* ;
— celulele ECL argirofile *(enterocromafin like)* cu sediul de secreție mucoasa fundică, sînt rare în mucoasa duodenală, după unii secretoare de histamină, după alții, de catecolamine.

Muscularea mucoasei situată în partea profundă a mucoasei este alcătuită din două straturi de fibre musculare netede :
— unul circular intern, din care se desprind fibre musculare ce ajung pînă la vîrful vilozității (mușchiul Brucke) ;
— altul longitudinal extern, care intră în structura valvulelor conivente.

Submucoasa, formată din țesut conjunctiv lax, bogat în fibre sintetice, este sediul plexurilor arteriale, venoase și limfatice; din ele pleacă ramificații spre mucoasă și seroasă. În plus, submucoasa, sediul plexului nervos Meissner, intră în structura valvulelor Kerkring.

★

Sucul intestinal propriu-zis (*sucus entericus*)

Are un pH = 6,8 și este rezultatul a două procese care au loc simultan: pe de o parte difuziunea pasivă a apei și electroliților și exocitoza exsudatului intestinal și, pe de altă parte, produșii rezultați din degradarea celulelor descuamate. La cele de mai sus se adaugă flora microbiană redusă, la acest nivel, componentele bilei elaborate de *funcția biliodigestivă* a ficatului și enzimele sucului, elaborat de *pancreasul exocrin*.

Stimulii principali ai secreției intestinale propriu-zisă sînt mecanici; ei sînt reprezentați de tensiunea exercitată asupra peretelui intestinal de chimul gastric și de conținutul său în celuloză, care stimulează tensio- și mecanoreceptorii din peretele intestinului subțire.

La mecanismele exercitate prin intermediul plexului Meissner, se adaugă difuziunea pasivă a apei și electroliților și exocitoza exsudatului intestinal. Se consideră că rolul enzimatic al sucului intestinal propriu-zis este foarte redus sau nul; digestia intraluminală este rezultanta componentelor biliopancreatice pe care sucul intestinal le conține.

Singura enzimă secretată de celulele criptelor Lieberkühn în lumenul intestinal, pare a fi enterochinaza, care activează, în lumen, tripsinogenul în tripsină. Există opinii care consideră că însăși enterochinaza este o enzimă secretată de „marginea în perie" a enterocitelor.

Reglarea activității secretorii a intestinului subțire se realizează pe cale nervoasă (vagul o stimulează, iar simpaticul o inhibă) și umorală (vezi și cap. 39). Stimulii care declanșează activitatea intestinului sînt mecanici (distensia, ce acționează prin reflexe „locale" mediate de plexul mienteric) și chimici: chimul gastric acid stimulează secreția endocrină a duodenului. Enterocrinina (eliberată probabil de celulele endocrine ale mucoasei jejuno-ileale și colonice) stimulează secreția enzimelor intestinale, duocrinina și secretina stimulează activitatea glandelor Brunner, gastrina (cu efect asemănător) stimulează și glandele Lieberkühn.

În *faza cefalică* a digestiei intraluminale, lanțul de procese care guvernează formarea chilului intestinal este amorsat de stimuli condiționați și necondiționați care, pe calea vagului și a unora din hormonii digestivi, pregătesc tubul intestinal în vederea recepționării chimului gastric.

În *faza gastrică*, factorul principal ce declanșează, într-o anumită succesiune perfect coordonată, mecanismele digestiei intraluminale, este reprezentat de chimul gastric, normal din punct de vedere cantitativ și calitativ; sub influența lui este stimulată secreția de hormoni duodenali și prin intermediul lor este declanșată secreția de suc pancreatic, evacuarea bilei în duoden și formarea chilului intestinal.

În *faza intestinală* a digestiei intraluminale, stimulii principali ai secreției și motilității sînt de natură mecanică: distensia pereților intestinului produsă de chil şi de conţinutul său în celuloză, stimulează tensio- şi mecanoreceptorii parietali, prin intermediul plexului Meissner. La stimulii mecanici se adaugă cei vagali şi cei hormonali reprezentaţi de secretină, VIP, gastrină şi colecistochinină (pancreozimină). Un efect stimulator îl are şi bila, care intervine probabil în calea efectoare a colecistochinin-pancreoziminei.

Sub influenţa acestora este stimulată, pe de o parte, secreţia biliopancreatică care, prin papila ampulei Vater, drenează în compartimentul duodenal cuprins între sfincterele Kapandji şi Ochsner, şi, pe de altă parte, activitatea motorie care propulsează monomerii rezultaţi din procesul digestiei împreună cu cei aduşi de alimente, spre o imensă suprafaţă de absorbţie formată din celulele cu „margine în perie" care căptuşesc suprafaţa endoluminală a intestinului subţire. În cadrul acestei succesiuni de procese secretorii şi motorii, declanşate de chimul gastric acid ajuns în duoden, se realizează pH optim (5,2—6) şi concentraţia medie de factori activi (enzime, săruri şi pigmenţi biliari etc.) evaluaţi la 1,5—2 mol, indispensabili digestiei intraluminale.

FIZIOPATOLOGIA SECREŢIEI INTESTINALE

La omul normal secreţia de suc intestinal este 2—3 l/zi. Această cantitate poate să crească (hipersecreţie) sau să scadă (hiposecreţie). Noţiunile de hiper- sau hiposecreţie sînt relative, pentru că perturbările cantitative ale secreţiei intestinale se însoţesc aproape obligatoriu de tulburări ale motilităţii şi absorbţiei şi de tulburări secretorii biliopancreatice.

Hiposecreţia de suc intestinal se întîlneşte foarte probabil în enteritele atrofice cronice şi în rezecţiile largi de intestin. Ea poate fi parţială (referindu-se la unele componente ale sucului intestinal) sau totală; în raport cu aceasta, poate produce tulburări digestive selective sau globale. Un exemplu în acest sens îl constituie alteraţiile atrofice ale mucoasei enterale întîlnite în denutriţiile proteice severe. Ele produc insuficienţă enzimosecretoare enterală globală şi, în cadrul ei, insuficienţă de enterochinază. Excepţional se întîlnesc şi carenţe enzimosecretoare izolate de enterochinază, de natură ereditară. Ca factor comun, în ambele cazuri este tulburată activarea tripsinogenului pancreatic.

Hipersecreţia de suc intestinal apare în cadrul a foarte multor afecţiuni ale intestinului subţire: enterite, enterocolite, tumori (benigne şi maligne), procese degenerative etc. Ea se poate asocia cu hipersecreţia de mucus (colită mucoasă, procese iritative ale mucoasei enterale etc.) şi exsudarea endointestinală de proteine. Acestea cresc presiunea osmotică în lumen; presiunea poate fi crescută şi prin prezenţa unor soluţii hiperosmorale ingerate. Pînă la egalizarea presiunilor pe cele două versante ale peretelui intestinal, apa trecînd în lumen, creşte volumul conţinutului lichid al intestinului. Acesta, iritînd mucoasa, produce hiperperistaltism cu diaree apoasă.

PANCREASUL EXOCRIN

Noțiuni de morfofiziologie

Desfășurarea normală a digestiei în intestinul subțire presupune prezența obligatorie intraluminală a secreției pancreasului exocrin. De altfel acesta, împreună cu duodenul, formează ceea ce unii numesc „blocul duodeno-pancreatic", inclus într-o constelație compusă, pe de o parte, din stomac și pe de altă parte, din pancreasul exocrin și căile biliare extrahepatice; unitatea acestei constelații este embriologică, funcțională și fiziopatologică.

Morfo-funcțional, pancreasul este format din acini glandulari de tip seros, asemănător celor salivari care secretă proenzimele și enzimele sucului pancreatic.

Sucul pancreatic are o densitate de 1020—1030, pH = 8,0—8,3 și se prezintă sub forma unui lichid incolor, vîscos, limpede, uneori coagulabil, ce conține apă, substanțe anorganice și organice.

Substanțe anorganice sînt anioni (HCO_3^- = 25—150 mmol/l, PO_4^{-3}, Cl^- = 70 mmol/l) și cationii (Na^+ = 160 mmol/l, K^+ = 5—10 mmol/l, Ca^+ = 225 mmol/l).

Apa difuzează pe baza gradientelor osmotice, create de transformările ionice. Bicarbonații provin din metabolismul H_2CO_3 sau din sînge; alcaloza metabolică sau respiratorie scade nivelul acesta. Bicarbonații sînt excretați în suc mai ales de celule ductale.

Constituenți organici ai sucului pancreatic sînt reprezentați de mucoproteine și de următoarele grupe de enzime secretate de acizii glandulari: enzime *amilolitice* (alfa amilază*) care, ca și cea din salivă, scindează legăturile 1—4 glicozitice din amidon și glicogen; spre deosebire de ptialină, amilaza pancreatică scindează și amidonul nefiert;

Enzime endopeptidaze: tripsină, chimotripsină și elastază:

— tripsina, secretată sub forma unui precursor (tripsinogenul), activată de enterochinază (secretată de mucoasa duodenală) sau autocatalitic (la un pH alcalin, în prezența ionilor de calciu), desface legăturile peptidice ale proteinelor și polipeptidelor fără a ajunge la aminoacizi;

— chimotripsina, provenită din chimotripsinogen, activat de tripsină, desface legăturile peptidice la nivelul triptofanului, tirozinei, leucinei, fenilalaninei și lizinei.

Nici tripsina și nici chimotripsina nu acționează asupra țesutului pancreatic datorită unor inhibitori specifici ai acțiunii lor (antitripsine).

Enzime *exopeptidaze*: carboxipeptidaze și leucinaminopeptidaze:

— carboxipeptidazele (provenite dintr-o procarboxipeptidază activată de tripsină) continuă digestia proteinelor pînă la peptidele cu greutate moleculară mică;

— leucinaminopeptidaza (prezentă și în alte țesuturi decît în cel pancreatic), scindează legăturile de leucină și acid glutamic.

---

* Amilaza pancreatică spre deosebire de cea salivară (transportată de albumină și prezentată de serul normal) este prezentă în ser numai la bolnavii suferind de pancreatită acută.

Enzime *lipolitice* reprezentate de : lipază (steapsină), fosfolipază şi colesterolesterază :

- lipaza (activată de sărurile biliare) scindează trigliceridele în acizi graşi (cu predilecţie acid palmitic, oleic şi stearic) în monogliceride şi glicerol ;
- fosfolipaze, care se adresează fosfolipidelor ;
- leucinesteraza desface unele fosfolipide în acizi graşi şi în lizolecitină, care intră în compoziţia miceliilor ;
- colesterolesteraza, care scindează colesterolul din diesteri.

În rezumat, sucul pancreatic este un amestec format din :

- secreţia canaliculară — ductală de consistenţă şi aspect chilos, ce conţine 98,7% apă şi o concentraţie mare de Na^+, în echilibru electric cu concentraţia Cl^- şi HCO_3^- ;
- secreţia acinară de proenzime, ulterior activate, şi enzime active, care intervin în digestia lipidelor, proteinelor şi hidrocarbonatelor. Ele sînt hidrolaze şi, în funcţie de activitatea desfăşurată, se numesc glicozidaze (amilaza), esteraze* (lipază şi fosfolipaze A) peptidaze* (tripsinogen, chimotripsinogen A şi B, procarboxipeptidaze A şi B, ribonuclează, elastază şi colagenază).

Controlul secreţiei pancreatice este *neuro-umoral.*

Stimulii, care, pe cale vagală (prin intermediul plexului solar), declanşează secreţia reflex necondiţionată a pancreasului exocrin, provin de la nivelul mucoasei bucale şi a altor zone receptoare. Simpaticul pare a nu avea acţiune excitosecretoare (există date care atestă o discretă acţiune inhibitoare). Pe aceleaşi căi vegetative sînt transmişi şi stimulii dolorigeni : durerea pancreatică este intensă, persistentă şi remitentă. Ea se încadrează în sindromul ,,pancreatic-solar''.

Controlul hormonal de reglare a secreţiei pancreatice are la bază secretina şi colecistokinina (pancreozimina) secretate de celulele endocrine duodenale ca urmare a stimulării lor de către alimente (şi mai ales de către chimul gastric acid).

Secretina declanşează secreţia unui suc pancreatic sărac în enzime şi bogat în bicarbonat de sodiu. Pancreozimina acţionează asupra celulelor acinilor glandulari pancreatitici stimulînd declanşarea secreţii mai bogate în enzime. Aceşti hormoni duodenali nu acţionează numai asupra pancreasului. Astfel pancreozimina cu structură şi acţiune similară colecistochininei, stimulează evacuarea bilei în duoden, iar secretina stimulează şi secreţia de pepsină gastrică de suc intestinal (glandele Brünner) şi de bilă. Ea inhibă efectele gastrinei şi motilitatea stomacului.

Funcţia exocrină a pancreasului. În digestie, sucul pancreatic îndeplineşte funcţii importante :

- neutralizează aciditatea chimului gastric, realizînd condiţii optime de acţiune a enzimelor pancreatice şi intestinale ;
- continuă digestia lipidelor, glucidelor şi protidelor, prin echipamentul său enzimatic complex ;
- este implicat în menţinerea homeostaziei generale hidroelectrolitice şi acidobazice prin cantitatea de apă şi substanţe minerale pe care le conţine.

---

* Esterazele şi peptidazele sînt secretate sub formă de proenzime.

inv 137380

De remarcat capacitatea de adaptare a compoziţiei sucului pancreatic la conţinutul duodenului, prin predominenţa, după necesităţi, a valenţelor alcaline sau enzimatice.

Fiziopatologia pancreasului exocrin

Manifestări clinice generale

Alterarea funcţiilor secretorii ale pancreasului exocrin este urmată de tulburări ale digestiei intraluminale : maldigestie intraluminală. Este alterată mai ales digestia lipidelor şi, într-o măsură mai redusă, a proteinelor. Aceasta înseamnă că steatoreea, cu predominenţa de grăsimi neutre, însoţită sau nu de creatoree, reprezintă reflectarea tipică în materiile fecale a insuficienţei pancreasului exocrin.

În condiţii normale lipidele ingerate sînt absorbite total ; cele 4—6 g eliminate zilnic prin materiile fecale, în condiţiile unei alimentaţii mixte obişnuite, provin din secreţiile digestive, celule intestinale descuamate şi flora colonică. La un regim normal care conţine circa 100 g lipide/zi, eliminarea prin materii fecale nu trebuie să depăşească 7% din cantitatea ingerată.

La bolnavi suferind de insuficienţă a pancreasului exocrin circa 2/3 din grăsimile ingerate nu pot fi digerate. Ele se elimină prin materiile fecale, provocînd diareea cu steatoree definită, ca pierderi lipidice de peste 30 g/zi. La aceşti bolnavi, în lichidul jejunal aspirat, 75% din lipide se află sub forma de grăsimi neutre şi 25% sub forma de acizi graşi, de trigliceride, 70% degradate de colon sub influenţa lipazelor bacteriene i fungice.

La normal, nivelul eliminărilor fecale de grăsimi nu depăşeşte 5 g sau 25 mmol/zi. În insuficienţa pancreatică acest nivel creşte proporţional cu gradul de distrugere a parenchimului pancreatic care atinge, în leziuni pancreatice, 40—50 g/zi.

De reţinut că trigliceridele cu lanţ mijlociu (8—12 atomi de carboni) sînt absorbite practic normal. Explicaţia : hidroliza legăturilor esterice necesită cantităţi mici de lipază, iar, după absorbţia lor, sînt hidrolizate ca atare de lipaza din enterocit. În plus, există posibilitatea absorbţiei de trigliceride în colon.

Lipaza, odată ajunsă în duoden, intră în competiţie cu acizii biliari care posedă şi ei capacitatea de a se fixa pe trigliceride. În aceste circumstanţe absorbţia lipazei pe trigliceride fiind împiedicată nu poate hidroliza grăsimile.

Acest incovenient poate fi depăşit, pancreasul sintetizînd şi secretînd un cofactor proteic — colipaza, care permite lipazei de a se absorbi pe suprafaţa trigliceridelor chiar în prezenţa sărurilor biliare ; dacă fenomenul este depăşit, se instalează un sindrom de malabsorbţie secundară maldigestiei.

Pe de altă parte, la bolnavii cu insuficienţă gravă a pancreasului exocrin, suferă şi digestia, respectiv absorbţia proteinelor ; suferinţa însă este mult mai redusă în comparaţie cu cea a lipidelor.

Pentru stabilirea funcţionalităţii pancreasului exocrin se utilizează măsurarea, în sucul duodenal colectat prin sondă :

— a cantităţii de bicarbonat secretat înainte şi după injectarea de secretină ;

— a enzimelor pancreatice înainte şi după injectarea de colecistokinina — pancreazimina.

În pancreatita cronică concentrația și debitul de bicarbonat post secretină este scăzut. În obstrucția canalelor pancreatice, cel mai frecvent de origină neoplazică, colecistokinina – pancreozimina nu reușește să crească volumul secretat de suc pancreatic respectiv conținutul său în enzime.

La bolnavii cu insuficiență pancreatică gravă, capacitatea de a utiliza amidonul nu este alterată sau este nu mai parțial alterată. Explicația: în lumenul duodenului se află cantități mari de amilază pancreatică; numai 10% din ea poate hidroliza complet amidonul ingerat. Aceasta înseamnă că numai leziunile severe ale pancreasului sau rezecțiile pancreatice întinse afectează digestia intraluminală a amidonului.

De fapt însăși absența din intestin a sucului pancreatic nu este urmată decît tardiv de maldigestia intraluminală deoarece:
– rezervele funcționale ale pancreasului depășesc cu 70–80% necesitățile obișnuite ale digestiei intraluminale. Concluzia: manifestările clinice ale insuficienței pancreatice nu devin observabile decît după ce parenchimul glandular activ a scăzut sub 20% din volumul său normal;
– intervin compensator celelalte enzime cu acțiune similară celor pancreatice: amilaza salivară, lipaza și pepsina gastrică, oligopeptidele intestinale.

Aceste particularități explică de ce steatoreea, caracteristică definitorie a maldigestiei intraluminale de origină pancreatică, însoțită uneori de creatoree și rar de amiloree, nu apare decît atunci cînd deficitul enzimatic scade sub 15% din debitul normal sau atunci cînd pancreasul este lezat sau amputat în proporție de 70–80%. Așa se întîmplă de exemplu în insuficiențele pancreatice cronice, fibroza chistică a pancreasului etc.

Pierderile mari din grăsimi prin materiile fecale, combinate cu pierderi de calciu pe aceiași cale, produc hipocalcemie și tetanie consecutivă. Concomitent scade secreția gastrică și absorbția de vitamina B_{12}. Scăderea secreției de bicarbonat permite scăderea pH intraluminal, care devine impropriu activității enzimelor pancreatico-duodenal (active în mediul alcalin).

Aceste modificări explică de ce investigația funcției externe a pancreasului se bazează mai puțin pe rezultatele tubajului duodenal și, mai mult, pe studiul materiilor fecale; compoziția lor reflectă orice insuficiență a pancreasului exocrin, cu o singură condiție: să fie depășită capacitatea de compensare a pancreasului.

Între creatoree și steatoree, pe de o parte, și deficitul enzimelor lipolitice și proteolitice, pe de altă parte, există o corelație directă: absența enzimelor lipolitice și proteolitice provoacă steatoree importantă și creatoree. Pe măsură ce pancreasul exocrin își reia activitatea secretorie, steatoreea și creatoreea diminuă progresiv pînă cînd secreția pancreatică ajunge la capacitatea maximă. Peste această limită creșterile enzimatice nu se mai însoțesc decît de statoree și creatoree minimă pînă la normalizarea compoziției materiilor fecale.

Așadar, maldigestia intraluminală de origină pancreatică este generată de deficitul enzimelor, care, după tipul de aliment pe care-l hidrolizează; sînt: amilaza pentru amidon, enzimele proteolitice pentru proteine, lipolitice pentru lipide și nucleolitice pentru acizi nucleici. Deficitul lor, sau a unora dintre ele, este consecința leziunilor inflamatorii, tumorale sau congenitale ale pancreasului exocrin; deficitul se manifestă prin incapacitatea hidrolizării intraluminale a unora dintre componentele chimului gastric. Acestea, nefiind absorbite, se elimină ca atare prin materiile fecale.

Este vorba deci de o maldigestie intraluminală care generează un deficit de absorbție, nu prin alterarea aparatului vilozitar, ci secundar insuficienței uneia, a mai multor sau a tuturor enzimelor pancreatice.

În realitate, deficitul izolat de enzime pancreatice este rar:

— absența amilazei pancreatice nu influențează semnificativ digestia intraluminală a glucidelor; diareea de fermentație, care rareori se poate instala, este consecința ajungerii la cec a unor cantități crescute de glucide nedigerate sau insuficient digerate;

— deficitul de tripsină, chimotripsină și a celorlalte enzime proteolitice se manifestă prin creatoree (4—6—8 g/zi, ceea ce indică o maldigestie intraluminală proteică de 40—80%);

— absența izolată de lipază este rară (celelalte enzime pancreatice fiind normale), probabil datorită unei erori înăscute de metabolism sau a unei infecții virale survenită antenatal. Aceasta generează steatoree moderată (10—40 g/zi), însoțită de malabsorbție secundară a vitaminelor liposolubile.

Forme fiziopatologice de alterare a pancreasului exocrin

Statoreea, cu predominență de grăsimi neutre, reprezintă deci reflectarea tipică, în materiile fecale, a insuficienței pancreasului exocrin. Fiziopatologic este produsă de:

— scăderea masei parenchimului secretor, consecință a atrofiei și sclerozei acinocanaliculare;

— dereglarea mecanismelor fiziologice de reglare a activității secretorii a pancreasului exocrin.

Din punct de vedere etiopatogenic amîndouă mecanismele pot fi realizate atît în alterări primitiv pancreatice cît și în boli generale (exemplu: diabet, deshidratare) sau locale (gastro-duodenale) (tabelul 41.VI).

Tabelul 41.VI

Cauzele insuficienței pancreasului exocrin

Boli ale pancreasului	— pancreatita acută și cronică — calculi pe canalul principal — neoplasm pancreatic
Boli generale	— hipovitaminoze — diabet zaharat — boli infecțioase — deshidratare — boli hepatice (hepatita acută și cronică, ciroza) — boli gastrice

Scăderea masei parenchimului secretor

Secreția de suc pancreatic se poate reduce prin două mecanisme:

— autodigestia glandulară prin activarea anormală a proenzimelor din țesutul glandular, urmată de leziuni inflamatorii acute cu necroză și hemoragii parenchimatoase (pancreatita acută) sau de leziuni inflamatorii subacute, care distrug progresiv parenchimul secretor înlocuindu-l cu țesut de scleroză (pancreatită cronică);

— insuficiența secretorie exocrină, în care atrofia acinosecretorie este consecința distrugerii acinare a obstrucției canaliculare, autodigestia fiind absentă (mucovoscidoză sau fibroză chistică).

Clinic se descriu:

— pancreatită acută corelată cu suferința acinară;

— pancreatită cronică și fibroză chistică corelată cu suferința acinocanaliculară;

— fibroza chistică a pancreasului corelată cu modificările cantitative și calitative ale secreției glandelor mucoase.

Pancreatita acută (edematoasă sau interstițială, respectiv purulentă sau hemoragică), are o etiopatogenie complexă (tabelul 41.VII) și multifactorială (tabelul 41.VIII). Ea nu poate fi redusă la refluxul biliar (care poate fi neesențial) și nici la factorul vascular (staza în sistemul port, congestie și edem pancreatic), care poate fi mai mult efectul decît cauza pancreatitei acute.

Tabelul 41.VII

Cauzele pancreatitei acute

Litiaza biliară cu sau fără calculi pe canale
Traume
Postoperatoriu
Ulcer peptic, penetrant în pancreas
Hiperlipemie tip I sau V
Hipercalcemia, în special hiperparatiroidism
Medicamente
Rujeola
Hepatita infecțioasă
Virus Coxsackie B
Mycoplasma pneumoniae
Embolie ateromatoasă
Vasculite (lupus sistemic, periarterită nodoasă)
Purpura trombotică trombocitopenică
Boala lui Behçet
Tumori primitive
Tumori metastatice
Ascardiază a arborelui biliar
Mușcătură de scorpion
Hipotermie

Veriga patogenică esențială în pacreatita acută este *agresiunea enzimatică* (fig. 41.21). Ea debutează prin extravazarea în parenchim a enzimelor hidrolitice pentru proteinele și lipidele de structură; extravazarea poate fi inițiată de factori canaliculari, vasculari, alergici, nervoși, infecțioși, toxici etc. (tabelul 41.VIII). Aceştia produc retracţia şi ruptura canalelor pancreatice intercalare şi creşterea permeabilităţii lor. Se creează astfel condiţii care permit extravazarea în parenchimul pancreatic a enzimelor şi proenzimelor sintetizate de acinii glandulari; urmează activarea proenzimelor proteolitice de către proteazele celulare; activarea este înlesnită de contactul cu enterochinaza sucului duodenal.

Tabelul 41.VIII

Factorii etiologici ai pancreatitei acute

Metabolici	Alcool Hiperlipoproteinemie Hipercalcemie Medicamente Genetic
Mecanici	Calculi Postoperator (gastric, biliar) Postraumatic
Vasculari	Poliarterită nodoasă Ateroembolism
Infecţii	Rujeola Virus Coxsackie

Cheia de boltă a patogeniei pancreatitelor acute trebuie căutată în *activarea tripsinogenului* de către proteazele celulare; tripsina care rezultă, în cantităţi minine, activează intrapancreatic toate celelalte proenzime, care, acţionînd asupra parenchimului, provoacă leziuni de autodigestie, adică necroză de coagulare parenchimatoasă şi carioliză (fig. 41.21).

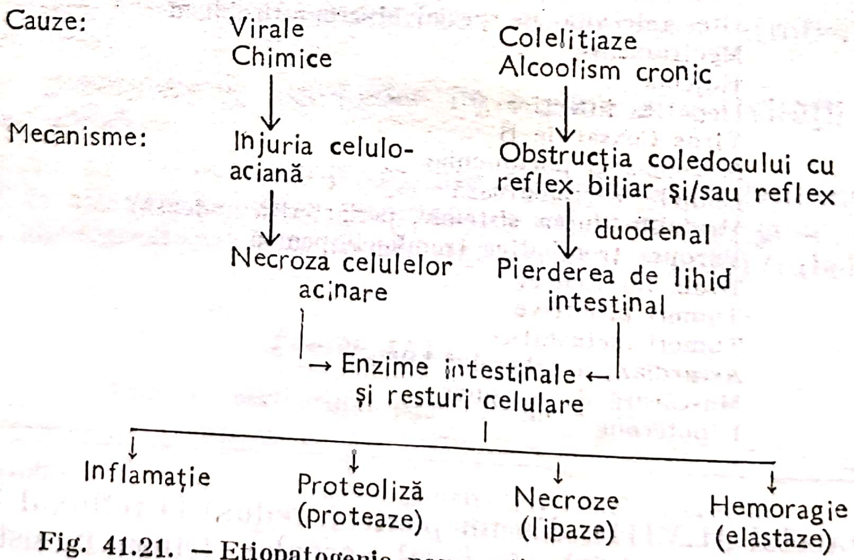

Cauze:
Virale
Chimice
Colelitiaze
Alcoolism cronic
Mecanisme:
Injuria celulo-aciană
Obstrucţia coledocului cu reflex biliar şi/sau reflex duodenal
Necroza celulelor acinare
Pierderea de lihid intestinal
Enzime intestinale şi resturi celulare
Inflamaţie
Proteoliză (proteaze)
Necroze (lipaze)
Hemoragie (elastaze)

Fig. 41.21. — Etiopatogenia pancreatitei acute şi cronice.

Se pare că gradul leziunii (edem, hemoragie sau necroză a parenchimului) depinde de cantitatea tripsinogenului activat; activarea chininelor plasmatice este incriminată în vasodilataţie şi creşterea permeabilităţii vaselor mici. Necroza, prin stabilirea de comunicări largi între acinii şi vasele sanguine, conduce la hiperenzimie. Actualmente este demonstrat că, în cadrul acestui proces, se constituie un cerc vicios ; la cele două extremități ale sale, se află tripsina și histamina : tripsina → proteoliză → eliberare de histamină → eliberare de tripsină.

În pancreatitele acute, enzimele eliberate prin efect secretor maxim trec în sînge și se elimină prin urină, constituind un element important de diagnostic.

Pancreatita cronică, caracterizată prin fibroscleroza parenchimului, poate fi urmarea unei pancreatite acute recidivante, sau acțiunii unor factori multipli cu efect complex și intricat : boli viscerale ale etajului abdominal superior (ulcerul duodenal forma penetrantă, diverticulii duodenali, litiază biliară, enteropatii cronice, hepatice acute și cronice, ciroza hepatică etc.), traumatisme abdominale (accidentale sau chirurgicale), infecții (virale pancreatotrope sau bacteriene), factori alimentari (alergizanți, carențe proteice, vitaminice, etilismul cronic etc.).

În cazul proceselor distructive sau degenerative pancreatice, în afara secreției externe sînt interesate, într-un grad variabil, pancreasul insular (fapt care se traduce prin diabet pancreatopriv) și drenarea enzimelor pancreatice în duoden, prin obstrucția ductelor acinoase interceptate de fibroscleroza parenchimului pancreatic (fig. 41.21).

Pancreatita cronică calcifiantă este întîlnită la indivizii care consumă zilnic peste 100 ml alcool pur. La aceștia secreția pancreatică este foarte concentrată în proteine ; ca urmare se formează calculi care, obstruînd canaliculii pacreatici, produc leziuni *en amonté* de obstacol. Rezultatul : distrucția progresivă a glandei însoțită de diminuarea progresivă a debitului enzimatic. Este vorba de o boală caracterizată prin leziuni pancreatice difuze, însoțită de calcifierea acinilor. Ea reprezintă cauza cea mai frecventă de insuficiență pancreatică și steatoree, la care se adaugă manifestări de insuficiență a pancreasului endocrin (diabetul zaharat).

Fibroza chistică a pancreasului este o boală ereditară ce apare ca formă clinică în mucoviscidoza caracterizată prin tulburări ale secreției de mucus de către glandele cu secreție externă : pancreas, glande salivare, sudoripare, gastrice și bronhice.

Boala privește două anomalii fundamentale : secreția de mucus și cea a ionilor, adică disfuncția celor două componente ale pancreasului : acinul (secretor de enzime) și ductul (secretor de apă, Na^+, HCO_3^- etc.). În cazul dat, este vorba de o boală ereditară, denumită inadecvat mucoviscidoză. Probabil că la heterozigoți, purtători ai unei gene defective, ar exista o tulburare a secreției de mucus.

La copil (în afară de fibroză chistică a pancreasului) se descrie o *hiperplazie pancreatică ereditară* caracterizată prin deficitul funcției pancreasului exocrin, asociată cu hiperplazia cronică a polimorfonuclearelor neutrofile și eritrocitelor, fără anomalii hidroelectrolitice în compoziția sucului pancreatic deficitar în enzime.

Modificări în mecanismele de reglare

Dereglarea mecanismelor fiziologice de reglare a activității secretorii a pancreasului exocrin este consecința :

— rezecției gastrice cu gastroenteroanastomoză, care suprimă în cea mai mare parte secreția acidă a stomacului și, prin aceasta, suprimă descărcarea de secretină (hormon răspunzător pentru secreția hidrocarbonată a pancreasului) și cea de colecistochinină (hormon cu acțiune stimulată a secreției enzimelor pancreatice);

— antrectomiei; ce suprimă sursa de gastrină (cu structură asemănătoare cu cea a colecistochininei) ce exercită efecte pancreaticostimulante;

— vagotomiei tronculare, ce diminuă indirect, cu 50%, secreția de suc pancreatic, prin diminuarea sensibilității mucoasei intestinale la excitanții fiziologici (alimentari) și, mai ales, prin diminuarea secreției de secretină, ca urmare a hipo- și anacidității gastrice;

— vagotomiei selective, ce suprimă doar secreția acidă a stomacului și reduce cu numai 30% secreția pancreasului exocrin.

Măsurarea secreției duodenale nu conferă nici un element de diagnostic pozitiv sau diferențial valabil între pancreatita acută, cea cronică (la începutul evoluției ei) și cancerul de pancreas;

În sucul duodenal se poate doza o proteină — lactoferina — practic prezentă la toți bolnavii suferind de pancreatită cronică;

Dozarea enzimelor în sucul duodenal furnizează informații indispensabile asupra deficitelor enzimatice izolate de origină pancreatică, a unor afecțiuni rare, care se caracterizează prin absența lipazei, colipazei, tripsinei sau enterochinazei.

În rezumat, maldigestia prin insuficiența secreției externe a pancreasului recunoaște două forme:

— una se manifestă la adult (pancreatită cronică, carcinom pancreatic, atrofia acinilor pancreatici, prin carențe severe de aport alimentar — kwashiorkor — reducerea parenchimului funcțional pancreatic);

— a doua se manifestă la copil (fibroza chistică a pancreasului, absența congenitală de enzime pancreatice lipază, tripsinogen etc.).

Deficitul de suc pancreatic înseamnă, pe de o parte, deficit de lipază, tripsinogen, amilază, invertază etc., deci maldigestia, în primul rînd, a lipidelor, apoi a proteinelor și hidrocarbonatelor și, pe de altă parte, insuficiența de bicarbonat, care, fiind urmată de scăderea pH intraluminal, împiedică activarea enzimelor intestinale.

FUNCȚIA BILIODIGESTIVĂ A FICATULUI

Noțiuni de morfofiziologie

Fiziologia secreției biliare

Funcția biologică a ficatului este excretorie și digestivă; prin intermediul bilei, ficatul participă, pe de o parte, la eliminarea unor produși finali de metabolism, în principal de pigmenții biliari și, pe de altă parte, la digestia și absorbția luminală prin sărurile biliare.

Prin polul sanguin (sinusoidal) hepatocitul primește diverși constituenți plasmatici: bilirubina neconjugată, cantități mici de colesterol (formarea de colesterol în enterocit este inhibată de sărurile biliare), acizi biliari absorbiți din intestinul subțire (stimulează sinteza *de novo* a acizilor biliari primari), hormoni (în concentrații mai mari decît cele din ser), lecitina, glucoză, enzime și urme de proteine.

În hepatocit:

— bilirubina neconjugată și hormonii sînt conjugați (în majoritatea lor) cu acid glucuronic oferit de difosfoglucuronat sub acțiunea uridindifosfat-glucuronil transferazei microzomale (vezi cap. 38, funcțiile ficatului);

— la cantitățile reduse de colesterol aduse prin polul sinoidal se adaugă cel sintetizat de hepatocit (90% din colesterol este sintetizat de hepatocite) (vezi cap 32, metabolismul lipidelor de transport);

— la cantitățile de acizi biliari aduși pe cale enterohepatică se adaugă sinteze *de novo* de acizi biliari primari din colesterol. Ulterior, după ce au fost sintetizați, acizii biliari sînt conjugați cu glicocolul și taurina în săruri biliare (glicocolat și taurocolat de sodiu și potasiu) în prezența bilcaciltransferazei lizozomale;

— la componentele de mai sus se adaugă lecitinele biliare sintetizate de reticulul endoplasmatic neted hepatocitar.

Toate aceste componente sintetizate sau prelucrate de hepatocit intră în compoziția bilei primare (hepatice) care se elimină în canaliculii biliari. În zona de contact hepatocit — capilarul biliar, microvilii conferă polului biliar al celulei hepatice o suprafață imensă. Prin această suprafață, eliminarea bilei este dependentă de excreția sărurilor biliare care, crescînd gradientul de presiune osmotică, antrenează filtrarea apei și electroliților.

Bila hepatică este un lichid de culoare galben-verzuie, cu densitate 1010, care conține 97% apă și 3% reziduu uscat, constituit din substanțe anorganice (carbonat de sodiu și potasiu, fosfat de calciu, magneziu și fier, și Na^+, K^+ și HCO_3^- care-i conferă un pH în jur de 8) și organice (săruri și pigmenți biliari conjugați și, mai puțin, pigmenți proveniți din mioglobulină și citrocomi, acizi biliari taurocolic și glicocolic, și colesterol 2—2,6 mmol/l = 80—100 mg/dl de bilă). În afara acestor substanțe, în compoziția bilei hepatice mai intră, în cantități reduse, lipide, lecitina, colesterol, albumina, glico- și liproproteine precum și mucus. Zilnic se elaborează 500—1500 ml bilă hepatică.

În perioadele interdigestive bila hepatică secretată continuu de ficat cu presiune de 20 cm apă, ajunge, via canalul cistic-coledoc, în colecist. Aici, în afară de depozitarea și concentrarea bilei hepatice, colecistul (a cărui capacitate nu depășește 100 ml) secretă mucus și cationi (Na^+, K^+, și Ca^{+2}) și absoarbe anioni (Cl^- și HCO_3^-).

În perioadele *interdigestive*, hepatocitul eliberează continuu bilă, depozitată în colecist; elaborarea ei este stimulată de nervul vag (care, fiind excitat în condiții experimentale, are efect coleretic), de sărurile biliare (excitantul natural al colerezei), de norsecretină (din complexul secretinei) și de proteinele din intestin.

În perioadele *digestive*, vezica biliară se contractă, sfincterul Oddi se relaxează sub influența vagală și endocrină (colecistochinină = pancreozimină, care are efect ecbolic, stimulează simultan atît secreția de suc pancreatic cît și evacuarea bilei din duoden prin papila ampulei Vater).

Bila hepatică concentrată în colecist este evacuată în duoden sub formă, de bilă veziculară vîscoasă, închisă la culoare, conține numai 90% apă și are pH 7—7,4. Prin intermediul ei ajung în duoden atît componente necesare digestiei (săruri biliare), cît și produși de excreție eliminați cu materiile fecale, după prelucrări prealabile (de exemplu pigmenţi biliari sau hormoni conjugaţi).

Nu se descriu hipersecreţii de bilă, se descriu numai hipersecreţii de bilirubină, de exemplu în hiperhemolize. Hipersecreţiile apar în cursul afecţiunii grave a hepatocitului, sau ca urmare a subnutriţiei prelungite.

Noţiuni de fiziologie a sărurilor biliare

Hepatocritul sintetizează zilnic 500—800 mg acizi biliari primari (colic, chenodezoxicolic), din colesterolul produs local, sau extras din sînge; sinteza lor reprezintă calea prin care se elimină 80—90% din colesterolul endogen.

La sinteza acizilor biliari primari participă enzimele mitocondriale, microzomale şi citoplasmatice. Dintre factorii care influenţează sinteza lor, pot fi menţionaţi: dinamica circuitului enterohepatic, rezervele hepatocitare, conţinutul alimentelor în colesterol, necesarul de acizi biliari (reglare feed-back negativ).

La rîndul lor, acizii biliari primari, în prezenţa enzimelor microzomale (bilacidactivatoare), sînt convertiţi în bilacil-S—CoA; ulterior sînt conjugaţi cu glicina şi taurina, în săruri biliare, în prezenţa enzimei bilacil-transferază lizozimală. Sub această ultimă formă, de săruri biliare, ei ajung cu bila în colecist, constituind poolul sărurilor biliare. Cantitatea *à jeun* este de 2,4—4 g acizi biliari, în primul rînd primari. În cursul fiecărei digestii de grăsimi poolul colecistic de săruri biliare creşte de 2—3 ori, astfel încît zilnic ajung în intestin aproximativ 1—2 g săruri biliare.

În intestin, sărurile biliare (acizii biliari conjugaţi la nivelul hepatocitului) joacă rolul de detergenţi, ce intervin, pe de o parte, în emulsionarea grăsimilor, şi, pe de altă parte, în absorbţia grăsimilor emulsionate şi a vitaminelor liposolubile.

Absorbţia grăsimilor emulsionate devine posibilă numai după ce au format micelii cu sărurile biliare; numai sub formă de micelii devine posibilă absorbţia lipidelor şi vitaminelor liposolubile.

În concentraţie mică, moleculele de acizi biliari ajunşi în sucul duodenal se află sub formă de soluţie moleculară; cînd concentraţia lor depăşeşte un anumit nivel („concentraţia critică micelară" = 4 mmol/l) are loc agregarea spontană a mai multor molecule de acizi biliari la nivelul marginii în perie, formînd micelii.

Acestea sînt particulele de acizi biliari de aproximativ 100 ori mai mici decît particulele din emulsie şi cu suprafaţă mult mai mare. Formarea lor este posibilă datorită rolului de detergenţi ai acizilor biliari cu structură amfofilă. Molecula de acid biliar, pe o anumită suprafaţă, posedînd grupări polare hidroxilice şi carboxilice, este hidrofilă; restul moleculei, reprezentate de nucleu şi cîteva grupări metil, este hidrofobă. Regiunile hidrofobe şi hidrofilă interacţionează între ele, iar cele hidrofile interacţionează şi cu moleculele de apă.

Pe această cale, şi împreună cu unele lipide, acizii biliari, formînd micelii, fac posibilă solubilizarea şi absorbţia lipidelor polare: monogliceride, acizi graşi cu lanţ mijlociu şi lung. În plus, miceliile permit şi solvirea unor substanţe mai puţin polare, cum sînt acizii graşi, monooleinele, lecitinele, care formează anumite „micelii mixte". Acestea pot difuza prin pătura de apă (*unstrid layer*) de pe suprafaţa enterocitelor.

Graţie acestui curent de micelii mixte, produsele de degradare a grăsimilor pot traversa pelicula de apă cu o viteză de 100 ori mai mare.

Miceliile mixte îndeplinesc, în principal, funcţia de vehicul al produşilor de degradare lipidică, insolubili în apă, care-i transportă prin pătura de apă de pe suprafaţa enterocitelor.

Acizii biliari care se separă de lipidele din complexul micelar se resorb aproape integral (98%), o mică parte în jejun, prin diviziune pasivă, iar cea mai mare parte în ileonul terminal, prin transport activ. După resorbție, reintră în ciclul entero-hepatic și, ajungînd la ficat, contribuie la menținerea poolului colecistic al acizilor biliari. În timp de 24 de ore se desfășoară 4—10 asemenea cicluri.

O mică parte din acizii biliari ajung în colon unde sînt deconjugați, apoi dehidroxilați (în poziția 7-alfa) sub acțiunea enzimelor bacteriene, formînd acizii biliari „secundari; din acidul colic rezultă acidul dezoxicolic (3,17-alfa — hidroxicolic) care difuzează parțial în circulație, este conjugat în ficat și eliminat din nou alături de acizii biliari primari (3-alfa monohidroxicolic); restul sînt precipitați și eliminați prin materiile fecale. Cantitatea excretată prin fecale reprezintă 10—20% din acizii biliari sintetizați de ficat.

Sărurile biliare sintetizate de hepatocit și eliminate în duoden prin bilă îndeplinesc următoarele funcții :

— activează lipaza pancreatică și prin aceasta participă la emulsionarea intraluminală a grăsimilor ;

— emulsionînd grăsimile împiedică procesele de putrefacție și, prin aceasta favorizează digestia proteinelor ;

— intervin, împreună cu colesterolul în absorbția grăsimilor și a vitaminelor liposolubile ;

— protejează unele enzime de digestia triptică ;

— facilitează activarea chimotripsinogenului ;

— stimulează motilitatea intestinului și a vilozităților intestinale.

Fiziopatologia funcției biliodigestive a ficatului

Urmările alterării căilor de scurgere normală a pigmenților și sărurilor biliare se răsfrînge asupra bunei desfășurări a digestiei și absorbției. În acest cadru sărurile biliare sînt mai evident implicate.

Urmările alterării eliminării pigmenților bilari asupra digestiei și absorbției sînt reduse (sau poate mai puțin cunoscute și importante pe plan clinic decît cele generale, vezi sindromul icteric, în cap. 38).

Blocajul în eliminarea pigmenților apare deseori în paralel cu cel în formarea sărurilor biliare (mai ales după etapa de conjugare). Cu toate acestea, mare parte din fiziopatologia pigmenților biliari nu aparține digestiei *, ci alterărilor eritrocitare și ale celulei hepatice. Unul din semnele importante ale insuficienței hepatice, dacă nu cel mai evident clinic, este icterul.

Lanțul fiziologic al metabolizării bilirubinei a fost prezentat integrat în acel capitol, ca și fiziopatologia acestuia, cu toate formele de afectare : prehepatice, hepatice, posthepatice. Prin extrapolare, parte din afectarea lanțului eliminării sărurilor biliare poate fi subînțeles.

---

* Aceste afecțiuni vor fi tratate în cadrul fiziopatologiei insuficienței hepatice.

Fiziopatologia metabolismului acizilor biliari (sindromul bilio-digestiv)

Resorbţia intestinală eficientă a acizilor biliari reglează, prin efect feedback, sinteza necesară menţinerii poolului colecistic al acestora. Menţinerea depinde de integritatea morfofuncţională a hepatocitelor, a căilor biliare intra şi extrahepatice, a digestiei şi absorbţiei intestinale şi a circulaţiei enterohepatice. Orice alterare a funcţiilor şi organelor amintite generează tulburări în metabolismul acizilor biliari.

Hepatita cronică şi ciroza. În aceste boli scade sinteza sau conjugarea acizilor biliari. Scăderea sintezei de acizi biliari are repercusiuni asupra digestiei şi absorbţiei lipidelor şi a vitaminelor liposolubile. În plus, în disfuncţiile hepatocitului clearence-ul acizilor biliari este redus, iar nivelul lor sanguin creşte, fapt urmat de eliminarea lor urinară. Creşterea concentraţiei acizilor biliari, cu predominenţă a celor hidroxilaţi, indică leziuni hepatocelulare severe cu prognostic grav.

În disfuncţiile hepatocelulare scade capacitatea de conjugare a acizilor biliari ca şi raportul dintre compuşii cuplaţi cu glicină şi taurină (normal 3,2 :1). Aceste tulburări de sinteză şi conjugare se răsfrîng asupra ratei de catabolizare a colesterolului cu efect litogen.

Ca o consecinţă a scăderii concentraţiei acizilor biliari conjugaţi în lumenul intestinal, este perturbat atît procesul de saponificare a grăsimilor cît şi cel de micelizare a lor. Consecinţa este steatoreea.

Sărurile biliare deconjugate au efect citotoxic asupra epiteliului intestinal : în concentraţii mari produc leziuni structurale care merg pînă la distrugerea enterocitelor. În aceste condiţii, alternînd activitatea biochimică a enterocitelor, inhibă transportul transcelular, resinteza de trigliceride şi colesterol ca şi respiraţia oxidativă.

Icterele bilioobstructive. Colestaza, alternînd metabolismul bilirubinei, colesterolului şi acizilor biliari, inhibă oxidările şi sinteza de ATP şi, paralel, stimulează legăturile fosfatmacroergice. În plus, acizii biliari reţinuţi acţionează direct asupra reticulului endoplasmatic, iar pigmenţii biliari inhibă indirect sintezele enzimatice.

Obstrucţia căilor biliare intra- şi extrahepatice, este condiţionată de colelitiază, tumori ale căilor biliare, colangită etc. Toate aceste circumstanţe împiedică pătrunderea bilei în duoden, iar lipsa bilei din intestin reduce emulsionarea şi respectiv absorbţia grăsimilor. Efecte : steatoree însoţită de deficit de absorbţie a lipidelor şi a vitaminelor liposolubile. Din cauza absenţei prelungite a bilei din intestin, apar tulburări de coagulabilitate (hipoprotrombinemie prin deficit de absorbţie a vitaminei K).

Deficitul de metabolizare intraluminală a acizilor biliari apare în :

— colonizare bacteriană inadecvată a intestinului (sindrom de ansă „oarbă”) care alterează deconjugarea acizilor biliari ;

— ileopatie severă, care antrenează pierderea, pe cale intestinală, de acizi biliari, necompensată prin sinteza *de novo* a acestora.

Deficitul de absorbţie a acizilor biliari apare în : malabsorbţia idiopatică (sindrom Thaysen Pedersen), care permite depleţia unor cantităţi mari de acizi biliari ; accelerarea tranzitului intestinal ; rezecţii segmentare le ileonului.

a

Ca o consecinţă a deficitului de absorbţie a acizilor biliari, apare diareea apoasă colagenă.

Carenţe de săruri biliare condiţionate de diluţia conţinutului intraluminal apar prin hipersecreţie de suc gastric. Indiferent de circumstanţele ce o produc, carenţa tulbură emulsionarea şi absorbţia grăsimilor (steatoreea) precum şi echilibrul florei saprofite.

DIGESTIA INTESTINALĂ (INTRALUMINALĂ). SINTEZĂ

Procesul de digestie, nesemnificativ în cavitatea bucală, se desăvîrşeşte în intestinul subţire în prezenţa enzimelor pancreatice şi a bilei, şi se termină în colon, sub acţiunea florei bacteriene saprofite.

Etapa bucală este importantă prin pregătirea bolului alimentar, cea gastrică (digestia peptică) prin elaborarea chimului gastric (hidroliza proteinelor la albumoze şi peptone). Un rol important în digestia gastrică îl deţine HCl care scindează ţesutul conjunctiv, eliberează fierul de complexele alimentare organice şi stimulează secreţia de hormoni duodenali.

Locul central în procesul general al digestiei îl deţine însă etapa intestinală, care reuneşte acţiunea sinergică a secreţiei biliare, pancreatice şi enterale.

În plus, la acest nivel digestia intraluminală este desăvîrşită de cea intracelulară (enterocitară).

Aceasta înseamnă că digestia intestinală presupune:

— digestia intraluminală, rezultat al activităţii sucului intestinal şi activităţii motorii a intestinului (formarea chilului intestinal);

— digestia enzimo-parietală rezultat al activităţii aparatului enterocitar, acest fenomen este descris în cadrul absorbţiei (p. 617).

Noţiuni de fiziologie

Această etapă a digestiei se realizează sub acţiunea sucului intestinal, o mixtură în compoziţia căreia intră secreţia pancreatică, sărurile şi pigmenţii biliari, secreţia duodeno-jejuno-ileală şi exsudaţia proteică, la care se adaugă flora microbiană, relativ săracă şi cu un anumit grad de selectivitate. Este vorba de o floră, nu pasageră prin intestinul subţire, ci implantată în mucoasa acestuia, aşa cum au dovedit-o culturile diferenţiate de mucoasa intestinală.

Uneori vîscos, din caza mucusului şi a celulelor descuamate, sucul intestinal, cu un pH de 7,85 (datorită bicarbonaţilor pancreatici), conţine săruri minerale (în special bicarbonat de sodiu) şi substanţe organice, reprezentate de mucus şi în special de fermenţi pacreatici proteolitici şi anume peptidaze (erepsine).

Acestea sînt aminopeptidaze care hidrolizează tetra-, tri- şi dipeptidele pînă la aminoacizi. Peptidaze există şi în marginea în perie a enterocitelor, constituind o adevărată barieră în calea pătrunderii în organism a unor macromolecule proteice nonself. Enzimele ce scindează zaharuri sînt amilolitice, ce scindează cantităţi mici de amilază; cantităţi foarte mari de maltază desfac maltoza în două molecule de glucoză. Sucraza sau invertaza, desface sucroza în glucoză şi fructoză; lactaza desface lactoza în galactoză şi glucoză, şi dizaharidazele marginii în perie a enterocitelor. Enzima lipolitică este lipaza intestinală care participă la transformarea grăsimilor ingerate în acizi graşi şi glicerol.

La acestea se mai adaugă nucleaza pancreatică şi intestinală ce desfac acidul nucleic în mononucleotide, nucleotidaza şi nucleozidaza intestinală care hidrolizează mononucleotidele.

În mucoasa intestinală se găseşte şi arginază care desface arginina în ornitită şi uree etc.

Digestia proteinelor (fig. 41.22). Sub influenţa tripsinei şi chimotripsinei, proteinele alimentare sînt degradate pînă la aminoacizi. În continuare, bioxipeptidazele pancreatice acţionează asupra polipeptidelor

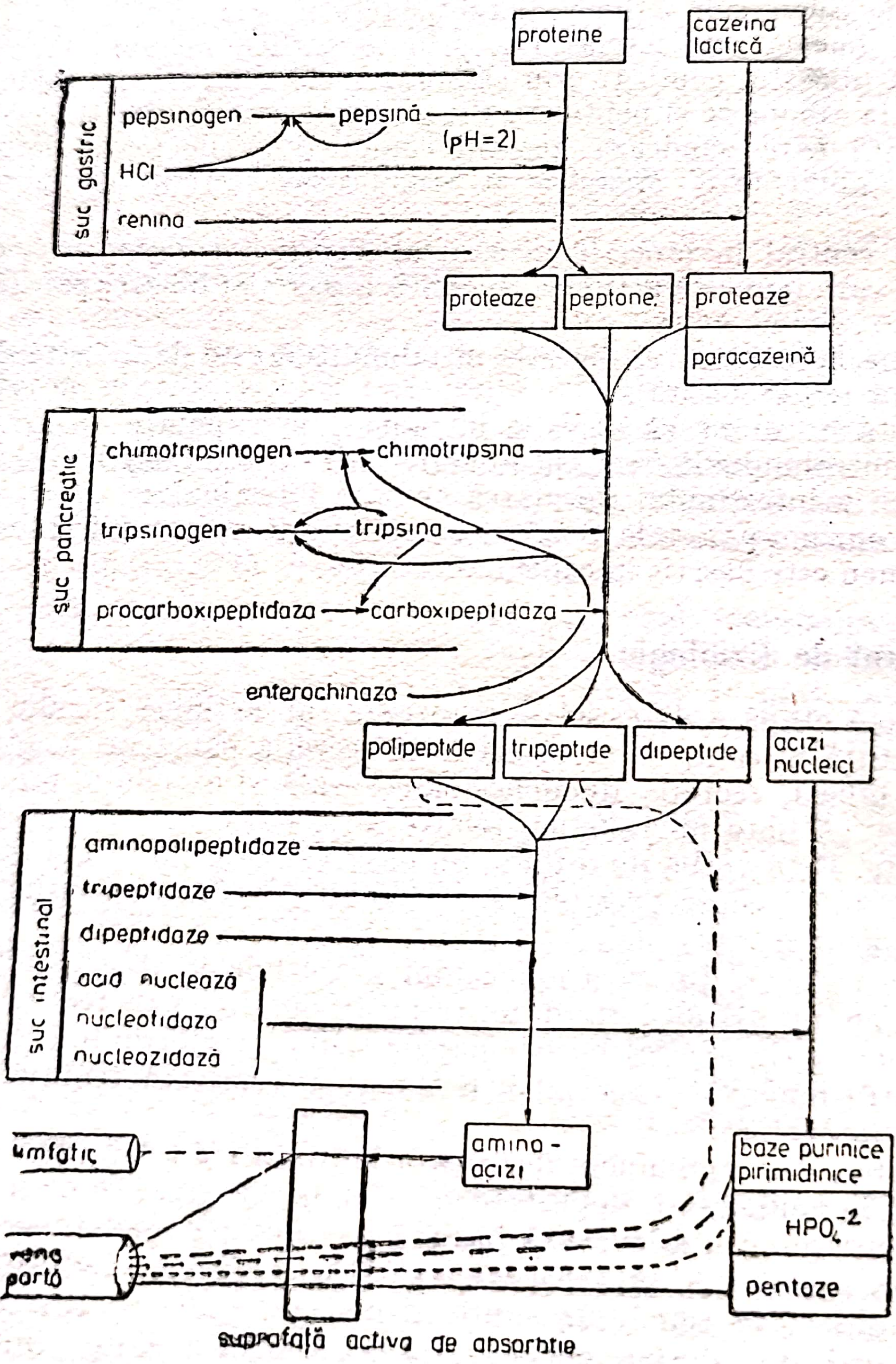

proteine
cazeina lactică
suc gastric
pepsinogen
pepsină
(pH=2)
HCl
renina
proteaze
peptone
proteaze
paracazeină
suc pancreatic
chimotripsinogen
chimotripsina
tripsinogen
tripsina
procarboxipeptidaza
carboxipeptidaza
enterochinaza
polipeptide
tripeptide
dipeptide
acizi nucleici
suc intestinal
aminopolipeptidaze
tripeptidaze
dipeptidaze
acid nuclează
nucleotidaza
nucleozidază
limfatic
amino - acizi
baze purinice pirimidinice
HPO_4^{-2}
vena portă
pentoze
suprafaţă activa de absorbţie

Fig. 41.22. — Digestia şi absorbţia proteinelor.

rezultate din digestia gastrică, iar peptidazele intestinale microvilozitare și intracelulare continuă degradarea oligopeptidelor și a dipeptidelor pînă la aminoacizi. Circa 15% din proteinele ingerate ajung în intestinul gros nedigerate.

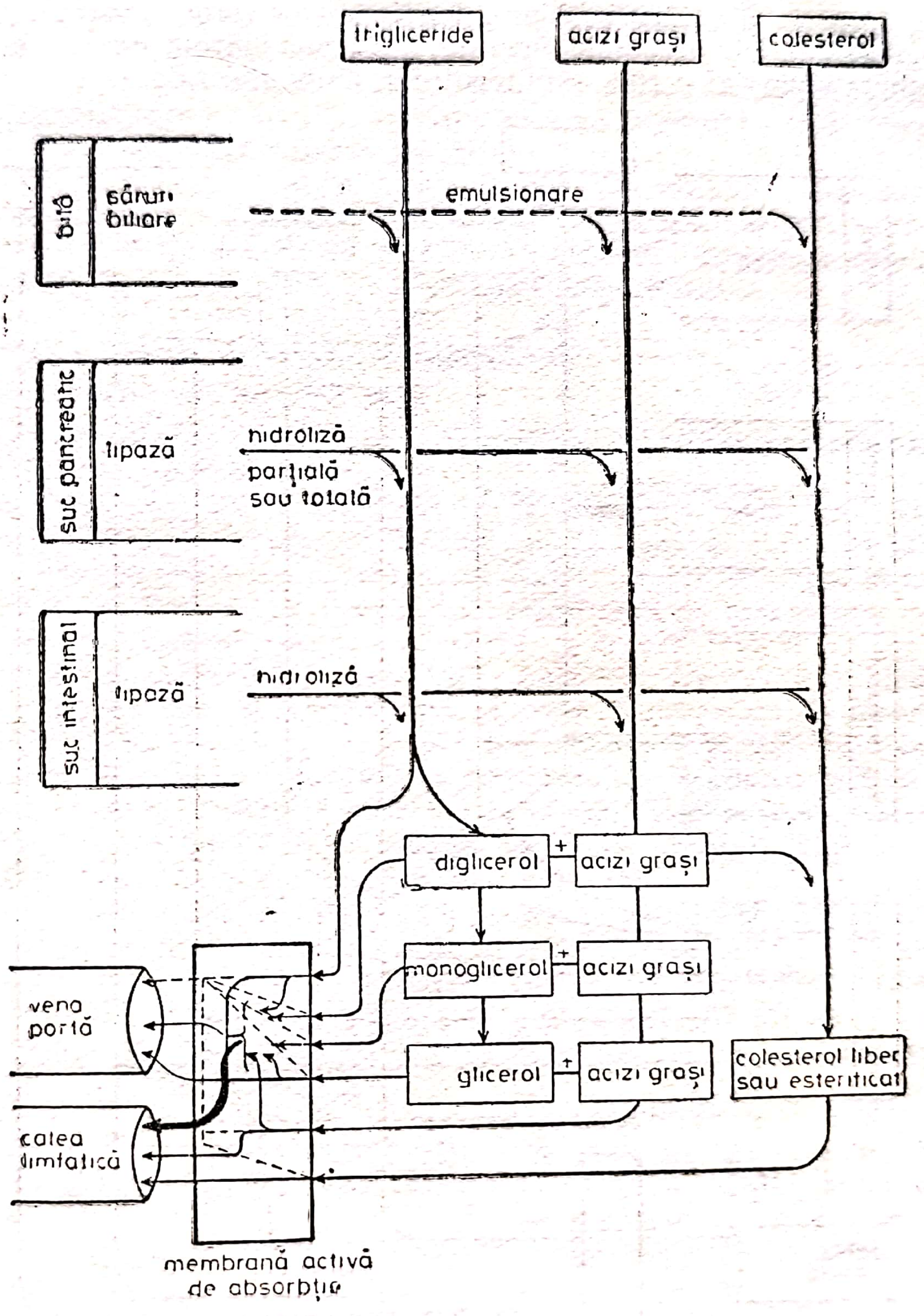

trigliceride
acizi grași
colesterol
bilă
săruri biliare
emulsionare
suc pancreatic
lipază
hidroliză
parțială
sau totală
suc intestinal
lipază
hidroliză
diglicerol
+
acizi grași
monoglicerol
+
acizi grași
glicerol
+
acizi grași
colesterol liber sau esterificat
vena portă
calea limfatică
membrană activă de absorbție

Fig. 41.23. — Digestia și absorbția lipidelor.

În intestin se găsesc aminoacizi de origină exogenă (alimentară) și endogenă (eliminați prin sucurile digestive) alcătuind fondul comun intestinal aminoacidic. Din acest fond se absorb selectiv aminoacizii necesari organismului; concentrația lor în fondul comun nu se modifică prea mult prin alimentație. Aceasta explică de ce organismul poate suporta o anumită perioadă de timp lipsa aportului proteic.

Digestia lipidelor (fig. 41.23). Lipidele sînt hidrolizate îndeosebi în prezența lipazei pancreatice (contribuția lipazei intestinale este neînsemnată). Sărurile biliare dublate de lecitină asigură emulsionarea lipidelor; prin emulsionare se realizează micelii absorbabile (particule de 4 nm, formate din săruri biliare, lecitină, colesterol, acizi grași liberi, monogliceride). Din grăsimile ingerate, 50% sînt hidrolizate complet, 40% sînt scindate parțial și 10% rămîn sub formă de gliceride.

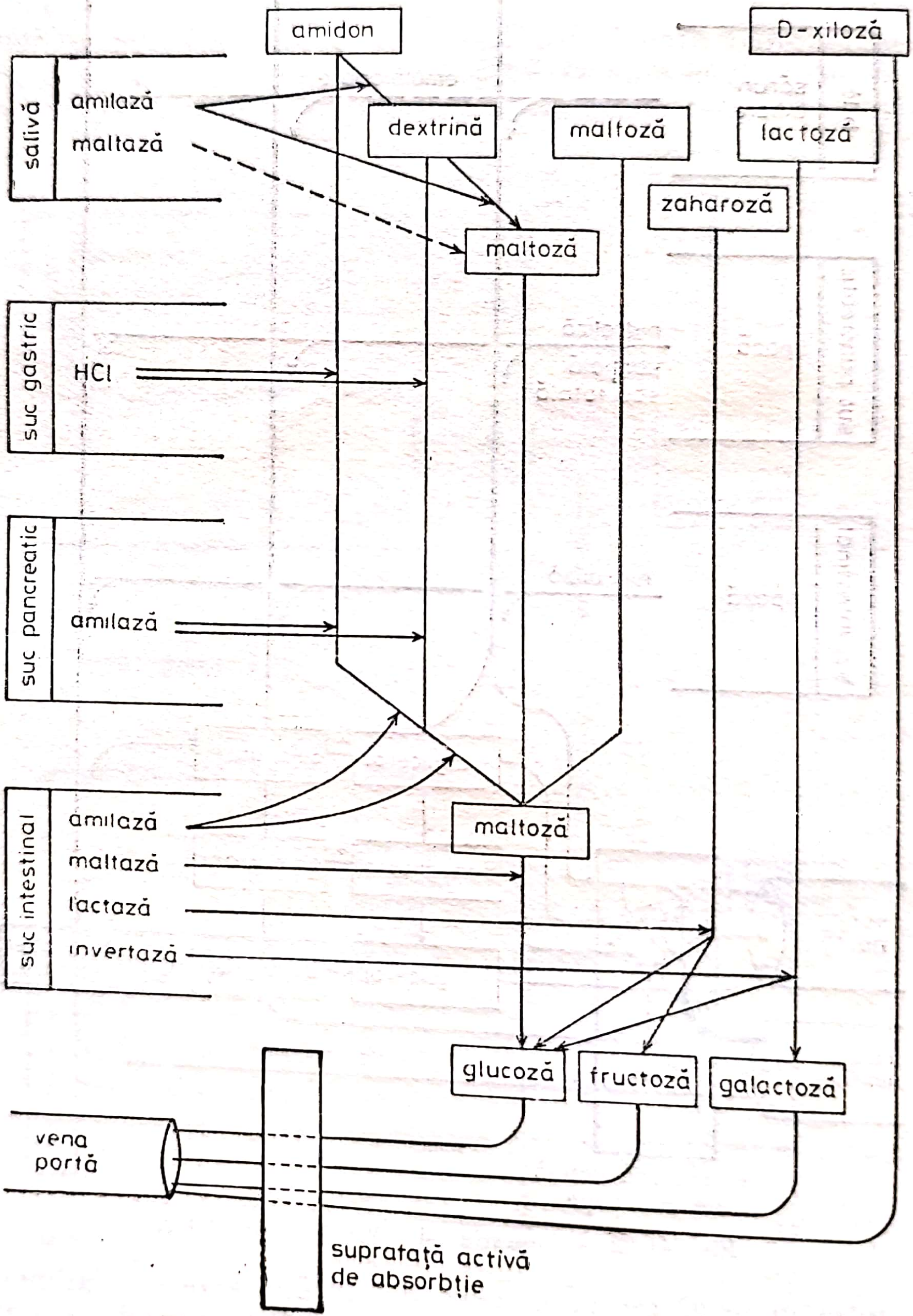

amidon
D-xiloză
salivă
amilază
maltază
dextrină
maltoză
lactoză
zaharoză
maltoză
suc gastric
HCl
suc pancreatic
amilază
suc intestinal
amilază
maltază
lactază
invertază
maltoză
glucoză
fructoză
galactoză
vena portă
suprafață activă de absorbție

Fig. 41.24. — Digestia și absorbția glucidelor.

Digestia glucidelor (fig. 41.24). Hidrații de carbon suferă acțiunea enzimelor glicolitice încă din cavitatea bucală (amilaza salivară). Ele sînt hidrolizate în continuare de amilaza pancreatică (accesoriu de amilaza enterală) şi aduse în stadiul de monozaharide (hexoze şi pentoze). Dizaharidele sînt hidrolizate şi de dizaharidazele microvilozităţilor intestinale.

În concluzie, pentru ca digestia intraluminală să se desfăşoare normal este necesară :

— realizarea pH alcalin optim de activare a proenzimelor şi de activitate a enzimelor pancreaticoenterale ;
— concentraţia eficientă minimă a factorilor activi enzimatici şi neenzimatici (de exemplu a sărurilor biliare) necesari digestiei intestinale ;
— cantitate adecvată de calciu ionizabil ;
— stimularea normală hormonoduodenală (secretina, colecistokinina-pancreozimina etc.), în primul rînd de chimul gastric şi sincronismul între secreţia biliopancreatică şi prezenţa chimului gastric în duoden ;
— prezenţa florei intestinale saprofite normale calitativ.

Fiziopatologia digestiei intraluminale (sindromul de maldigestie)

Digestia intraluminală poate fi alertată prin următoarele procese fiziopatologice, prezentate sintetic :

Lipsa de activare a enzimelor şi de degradare inadecvată. Digestia intraluminală poate prezenta devieri de la normal chiar în prezenţa secreţiei bilio-pancreatice normale cantitativ. Rolul principal în apariţia unor astfel de devieri este jucat în primul rînd de caracterele necorespunzătoare ale mediului intraluminal dar şi de alţi factori :

— scăderea pH intraluminal prin hiperclorhidrie, frecventă în sindromul Zollinger-Ellison, rar în insuficienţa secreţiei pancreatice de bicarbonat. pH optim pentru activarea enzimelor pancreatice şi pentru activarea trisinogenului de către enterochinază este alcalin. Scăderea pH dezvoltă maldigestia intraluminală cu steatoree şi creatoree şi respectiv malabsorbţie secundară. La acestea se adaugă scăderea transportului de apă şi sodiu prin mucoasă, care generează diaree apoasă ;
— diluţia conţinutului intraluminal în săruri biliare şi enzime întîlnită în aceleaşi condiţii de mai sus, sau în ulcerul gastroduodenal cu hipersecreţie de suc gastric care, invadînd intestinul, împiedică procesul de hidroliză şi emulsionare a grăsimilor (steatoree). Explicaţia : scăderea „concentraţiei minime eficiente a factorilor activi", evaluată pentru sărurile biliare la 2,5—10 mmol/l.
— deficitul de enterokinază (la normal enterokinaza activează tripsinogenul pancreatic ; tripsina activează la rîndul ei alte proenzime). Această formă fiziopatologică nu este dovedită, căci în ciuda deficitului de enterokinază, activitatea triptică rămîne nealterată. Explicaţia : autoactivarea tripsinogenul sau intervenţia altor enzime activatoare (peptidazele bacteriene).

Deficitul cantitativ de săruri biliare este întîlnit în ileite, sau rezecţii ileale segmentare, ce întrerup circuitul enterohepatic, dar mai ales în condiţiile elaborării lor insuficiente de către ficat (hepatite şi ciroze), sau blocării ajungerii lor în duoden (cancer de cap de pancreas, calculi coledocieni etc.).

Precipitarea calciului prin administrarea prelungită de agenţi chelatori. EDTA, fitatul de sodiu tulbură, pe de o parte, digestia lipidelor, cu steatoree consecutivă, şi, pe de altă parte, fixarea complexului B_{12} —

factor intrinsec, de mucoasa ileală, cu malabsorbţie selectivă şi anemie megaloblastică consecutivă.

Transformarea de către agenţii blocaţi ai unor substanţe absorbabile în substanţe neabsorbabile. De exemplu sub influenţa fosfatului sau a unor toxine microbiene, aproximativ 50% din ionii de Ca^{+2} şi Mg^{+2} devin neabsorbabili.

Carenţa factorilor care stimulează secreţia hormonală de către celulele endocrine din structura mucoasei duodenului proximal. Fenomenul apare mai ales în cazul secreţiei de secretină, stimulată în principal de HCl şi, în secundar, de peptone, aminoacizi şi săpunuri ; el se observă şi la colecistokinină-pancreozimină stimulată în principal de peptone, aminoacizi şi săpunuri şi, în secundar, de HCl.

Există două împrejurări principale care deprimă secreţia endocrină a duodenului : aclorhidria şi scurtcircuitarea duodenală a chimului gastric acid prin gastrojejunostomie chirurgicală (deprimă secreţia de colecistokinină-pancreozimină).

Tulburarea microflorei saprofite din intestinul subţire prin :

— tratamente per orale cu antibiotice, care produc adesea hipobacterioze. Acestea reprezintă una din condiţiile favorizante ale infecţiilor micotice (ciupercile nu supravieţuiesc în compania unei flore saprofite normale);

— infecţii per orale cu germeni sau virusuri care rezistă barierelor naturale (ptialina; suc gastric acid etc.) şi care produc infecţii sau viroze intestinale (intoxicaţii alimentare);

— multiplicarea excesivă a florei saprofite normale, de exemplu în sindroamele de stază segmentară (cel mai frecvent chirurgicale : ansă intestinală oarbă, stenoze intestinale unice sau multiple, diverticuloză, ansă eferentă lungă după gastroenteroanastomoză, procese aderenţiale cu tulburări de dinamică intestinală, scurtcircuitări spontane, fistule gastrocolice sau chirurgicale ;

— şunturi derivative (sclerodermie, neuropatie diabetică etc.) care produc dismicrobioze ;

— dismicrobioze, prin deplasarea topografică a florei saprofite în cec (datorită exacerbării ei sau a insuficienţei mecanismelor fiziologice care-i stăvilesc posibilităţile de invazie ascendentă), care intră în competiţie cu flora normală a intestinului subţire. Ele se întîlnesc, de asemenea, în sclerodermia cu interesare intestinală, în enteropatia de iradiere, în dilataţia şi staza intestinală postvagotomie, în parazitoze intestinale, agamaglobulinemie etc.

Consecinţele dismicrobiozei sînt multiple :

— tulbură funcţia ileonului de a absorbi vitamina B_{12} (dacă stagnarea şi proliferarea excesivă a florei are loc la acest nivel) ; colibacilul pare a fi competitiv cu vitamina B_{12}, iar Proteus şi *Pseudomonas pyocyanaea* sînt capabili de a desface complexul vitaminei B_{12}+ factor intrinsec Castle ;

— permite suprainfectarea cu germeni care în mod normal nu trăiesc în intestin (de exemplu infecţia cu stafilococi, posibilă preferenţială, în condiţii de disbacterioză produce enterocolita membranoasă) ;

— deconjugă sărurile biliare (în special genul *Bacterioides*); sărurile biliare deconjugate, puţin solubile, sînt, pe de o parte, incapabile de a forma micelii absorbabile şi de aici steatoree) şi, pe de altă parte, citotoxice (şi de aici atrofia mucoasei intestinale). Unii atribuie tulburarea absorbţiei gră-

similor și steatoreea (caracteristică bolii denumită sprue tropical), deconjugării sărurilor biliare de către flora microbiană din intestin; alții o atribuie unei insuficiențe de sinteză a sărurilor biliare ca urmare a deficitului de absorbție a lor din intestin;
— consumă competitiv aminoacizii;
— produce leziuni inflamatorii, ulcerații și hipersecreție de mucus care interferează cu transportul substanțelor absorbabile prin mucoasa absorbtivă.

FIZIOPATOLOGIA ABSORBȚIEI INTESTINALE ȘI A DIGESTIEI ENZIMO-PARIETALE

NOȚIUNI DE MORFOFIZIOLOGIE

Aparatul enterocitar reprezintă „organul" specializat în absorbția și transportul transcelular al monomerilor asimilați și al celor aduși de bolul alimentar (fig. 41.25). În plus, bagajul enzimatic (oligopeptidaze, lactază, fosfatază alcalină, sucrază, amilază etc.) prezent la acest nivel, participă la finisarea digestiei (scindează dizaharidele absorbite, transformă acizii grași pinocitați în trigliceride etc.) și sintetizează fosfolipide, colesterol liber și esterificat etc.

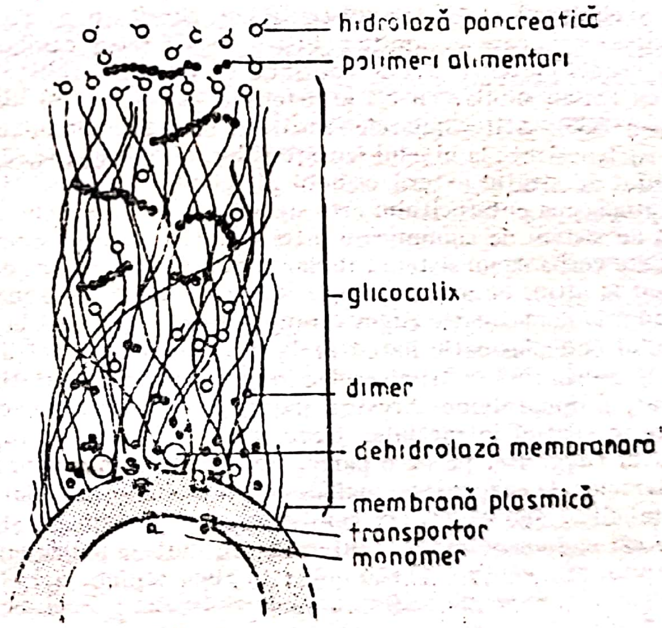


Fig. 41.25. — Aparatul enterocitar.

Aceste multiple funcții îndreptățesc a considera enterocitul drept aparat digestiv-absorbtiv, în care funcția de digestie și absorbție este îndeplinită de vilozitate (unitate digestiv-absorbtivă a aparatului enterocitar) (fig. 41.20), iar funcția de sinteză îndeplinită de organitele aflate în citoplasma enterocitului.

În ansamblu, aparatul enterocitar include (fig. 41.25):
— stratul de lichid mobil situat pe fața luminală a vilozităților care opune o anumită rezistență difuziunii monomerilor asimilați și a celorlalte oligomolecule absorbabile;
— stratul de glicocalix, situat pe membrana apicală a enterocitelor, mai exact substratul mobil care se mulează pe microvilii „margini în perie". El este format din polizaharide acide

secretate de enterocite; încărcătura lui electrică, slab negativă, sugerează capacitatea glicocalixului de a atrage enzimele hidrolitice extrinseci încărcate pozitiv;

— „marginea în perie" formată din microvilozitățile membranei apicale (apexul) enterocitului, la rîndul ei formată din două straturi proteice, hidrofile, între care se intercalează un strat lipidic (steroli și fosfolipide) hidrofob. Vilozitatea este sediul unor procese enzimatice care finisează digestia. Ea participă la transportul activ al unor substanțe absorbabile.

Membrana bazo-laterală a enterocitelor conține ATP-ază Na—K dependentă. Ea contribuie la absorbția și transportul (consumator de energie) a monomerilor asimilați și a celorlalte oligomolecule aduse ca atare de bolul alimentar.

În structura aparatului digestiv-absorbtiv intră și corionul care conține fibre musculare (mușchiul Brucke). Acestea asigură mișcarea microvililor în toate direcțiile, în funcție de fazele digestiei intraluminale. Se realizează o adevărată pompă care facilitează absorbția monomerilor asimilați, a celorlalte oligomolecule, a unor dimeri etc. În plus, corionul este bogat în limfocite și plasmocite cu funcție imunologică locală.

Tot complexul morfofuncțional al apexului este dotat cu o foarte bogată activitate enzimatică (oligopeptidaze, lactaza, fosfatază alcalină, sucrază, amilază etc.). Enzimele, împreună cu transportorii incluși în membrana apicală, formează un mozaic fluid.

Sub el, adică sub sediul de „ancorare" a marginii în perie în citoplasma enterocitelor, două celule adiacente sînt sudate între ele prin complexe joncționale puternice. Acestea asigură, în partea superioară a interliniei dintre cele două celule adiacente, pe de o parte, etanșeitatea selectivă a peretelui intestinal față de conținutul intraluminal și, pe de altă parte, comunicații selective între celulele epiteliale adiacente.

Din vîrful vilozității coboară în axul său central chiliferul (capilarul limfatic). Acesta începe imediat sub epiteliu și se continuă la baza vilozității cu rețeaua limfatică a corionului. Paralel cu chiliferul, străbate axul central al vilozității o arteriolă (provenită din artera mezenterică superioară) care se ramifică într-o bogată rețea capilară, în strînsă vecinătate cu polul bazal al celulei epitelice. Ea se continuă cu rețeaua capilarelor venoase care converg către o venulă cu traseu similar cu cel al arteriolei și chiliferului din axul central al vilozității (fig. 41.20, pag. 596). Atît capilarele vilozitare, cît și cele din întreaga mucoasă a intestinului subțire sînt de tip fenestrat; la nivelul fenestrațiilor, citoplasma fiind absentă, peretele capilarelor este reprezentat de stratul extern osmofil al membranei plasmatice a enterocitului.

Citoplasma enterocitului este străbătută de un sistem complex de membrană care delimitează un sistem de comunicare între ele, atît pe plan morfologic, cît și funcțional.

Este vorba de un sistem tubular endomembranar; în sistem există un flux de la un compartiment la altul, cu atît mai dinamic cu cît celula este mai activă. Sistemul include:

—reticulul endoplasmatic rugos (granular) care participă la transportul intracelular.

—reticulul endoplasmatic neted preia prin pinocitoză acizii grași pe care, prin procese enzimatice, îi transformă în trigliceride. În plus, aici sînt sintetizate fosfolipide, colesterol liber și esterificat, și lipoproteine. Acestea, parcurgînd formațiunile dependente de aparatul Golgi, sînt exocitate în spațiul intracelular Grünhagen și de aici în capilarele limfatice.

—aparatul Golgi are, pe de o parte, funcția de transportor intracelular și, pe de altă parte, prin sistemele sale enzimatice (mai ales enzime din grupul tiaminofosfatazei), participă la activități metabolice. Mai exact, el: condensează și transportă structurile proteice ce-i provin din celelalte căi endomembranare; intervine în sinteza polizaharidelor, glicoproteinelor și glicolipidelor; ajută, prin conținutul său bogat în glicotranferază, la fixarea glucidelor de proteine, contribuind la reînoirea glicocalixului;

— lizozomii intracitoplasmatici, prin procese de autofagie, au rol indirect în reînoirea permanentă a diferitelor organite citoplasmatice.

În turnoverul enterocitelor (unul din turnoverele cele mai rapide), pierderea totală zilnică este apreciată la 20—50 milioane celule pentru întreg intestinul subțire; materialul rezultat este în mare parte digerat și reabsorbit.

De precizat că:

— pe lîngă transportul transmembranar activ (consumatorul de energie), transportul se realizează prin intermediul unor receptori. Aceștia îndeplinesc funcția de transportori specifici:

— transferul prin membrana de absorbție se face prin: pinocitoză care înglobează la nivelul polului apical molecule, ce sînt apoi digerate intracelular cu ajutorul hidrolazelor lizozomale; citopepsis, care transportă macromoleculele ca atare prin „membrana de absorbție"; pori sau canale intercelulare, care pot transporta diferite substanțe; difuziune facilitată, care se realizează în raport cu gradientul electrochimic, coloidosmotic și hidrostatic al conținutului intestinal față de cel celular;

Atît difuziunea facilitată cît și transportul activ se realizează cu ajutorul unor „cărăuși”, care, combinîndu-se cu molecula de transport, formează un complex. Acesta, fiind solubil în stratul lipidic al membranei, poate intra în celulă. Aici complexul se disociază, iar substanța este eliberată. În felul acesta străbat membrana celulară moleculele insolubile în lipide și prea mari pentru a putea străbate canalele apoase.

În transportul hexozelor și al majorității acizilor aminați liberi s-ar părea că intervine un al doilea tip de „cărăuș” care se leagă atît cu molecula de transport cît și cu Na^+, formînd un complex ternar (Na^+ + cărăuș + glucoză). După pătrunderea în celulă, complexul se disociază și Na^+ este expulzat prin membranele laterocelulare de către pompe pentru Na^+, iar glucoza se acumulează progresiv în celulă pînă ce se stabilește un gradient de concentrație care facilitează difuziunea prin membranele bazolaterale, în spațiile triunghiulare intercelulare Grünhager, și de aici în sînge

Absorbția glucidelor

Principalele componente glucidice care sînt absorbite după prealabila lor asimilare sînt amidonul, sucroza (zaharoza), lactoza. Astfel, într-o primă etapă intraluminală amidonul și glicogenul sînt hidrolizați de alfa-amilaza salivară și pancreatică *, în maltotrioză și alfadextrine, etapă care are loc la nivelul „marginii în perie”. Aici sînt localizate dizaharidaze care scindează dizaharidele în monozaharide și receptori pentru absorbția lor adică a glucozei și galactozei (fig. 41.26).

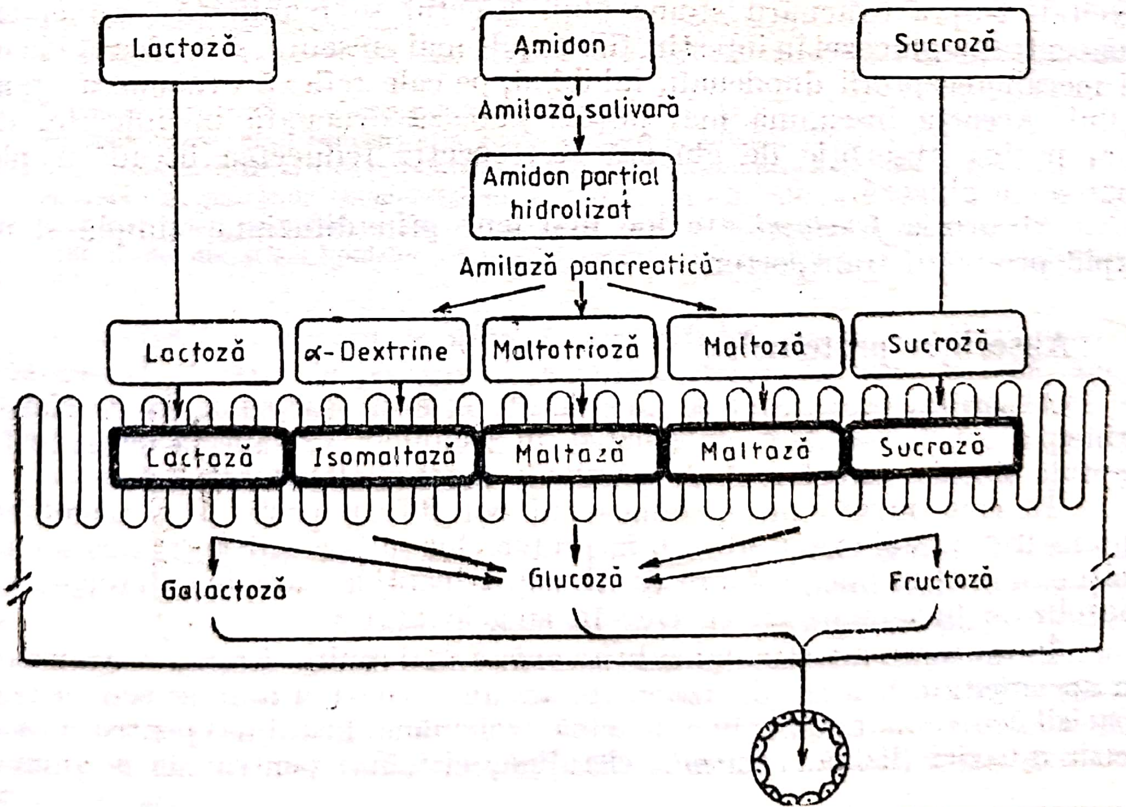

Lactoză
Amidon
Sucroză
Amilază salivară
Amidon parțial hidrolizat
Amilază pancreatică
Lactoză
α-Dextrine
Maltotrioză
Maltoză
Sucroză
Lactază
Isomaltază
Maltază
Maltază
Sucrază
Galactoză
Glucoză
Fructoză

Fig. 41.26. — Schema digestiei luminale și absorbției membranare a amidonului și dizaharidelor.

---

* Alfaamilaza pancreatică secretată în cantități mari explică raritatea maldigestiei hidrocarbonatelor.

Nivelul maxim al lactazei este la nivelul jejunului proximal. La naştere nivelul lactazei este maxim; el scade ulterior şi se stabilizează la adult şi scade la bătrîni. Maltaza şi zaharaza cresc progresiv după naştere.

Maltoza (dizaharid format din două molecule de glucoză) şi maltotrioza (formată din trei molecule de glucoză) rezultă din desfacerea legăturilor alfa glicozidice din amiloză; rezultă de asemenea dextrine cu legături glicozidice nedesfăcute. În continuare, maltoza şi maltotrioza sînt desfăcute de maltază în două şi respectiv trei molecule de glucoză. Alte dizaharide (lactoza şi sucroza provenite din alimente) sînt desfăcute de lactoză în glucoză şi respectiv de sucroză în glucoză şi fructoză *.

Glucoza şi *galactoza* sînt absorbite activ împotriva unui gradient de concentraţie, cu ajutorul unui transportor proteic situat pe suprafaţa membranei microvililor. Este vorba de un transportor bifuncţional care posedă două locusuri: unul pentru glucoză, al doilea pentru Na^+.

Glucoza pătrunde în enterocit datorită gradientului de Na^+ cu sens spre celulă; pompa localizată pe membrana latero-bazală a enterocitului, oprind progresiunea Na^+, asigură pătrunderea glucozei de-a lungul gradientului creat de ionul Na^+ spre celulă. La cealaltă extremitate trecerea glucozei în sîngele portal este probabil mijlocită de un transportor independent de energie.

Deşi absorbţia Na^+ este mai puţin dependentă de mecanismul de mai sus, în diareea coleriformă Na^+ poate fi absorbit doar în prezenţa glucozei.

Capacitatea de transport a intestinului pentru glucoză este foarte mare; absorbţia ei este reglată de un efect feedback negativ (inhibitor) excitat asupra evacuării stomacului. Efectul se manifestă atunci cînd concentraţia glucozei în intestin, fiind mult mai crescută, stimulează chemo- şi mecanoreceptorii duodenali, inhibînd, pe cale reflexă evacuarea stomacului. Aceasta înseamnă mai puţină glucoză evacuată în intestin, deci mai puţină absorbţie de glucoză şi respectiv reducerea invadării plasmarice cu glucoză.

Absorbţia *fructozei* are loc mai lent prin difuziune simplă şi mai rapid printr-un transportor.

Absorbţia proteinelor

Absorbţia proteinelor se face de obicei activ (dependentă de Na), în principal sub formă de aminoacizi şi, în secundar, sub formă de di- şi tripeptide şi chiar sub formă de particule macromoleculare.

În concentraţii mari, aminoacizii pot difuza pasiv prin membrana enterocitului. Mai exact, absorbţia proteinelor se face sub formă de aminoacizi şi numai în mică măsură ca di- sau tripeptide, care, în enterocite, sînt hidrolizate în aminoacizi ce trec în sîngele port.

În mucoasa intestinului subţire există mai multe sisteme de transport cu specificitate pentru diverse grupe de aminoacizi şi anume pentru amicoacizii neutri (alanină, valină, leucină, izoleucină, histidină) pentru aminoacizii dibazici (lizină, ornitină, citrulină, cisteină) pentru acizii aminaţi aromatici (triptofan, fenilalanină), pentru acizii aminaţi dicarboxilici (acid asparatic, glutamic, hidroxiglutamic).

---

* Aceste dizaharide, mai concentrate în ileon se găsesc asociate în membrana microvilozităţilor.

Aminoacizii sînt transportaţi şi sub formă hidrolizată, formă sub care ajung mai rapid în sîngele port.

Sistemele de transport posedă o stereospecificitate aproape exclusivă pentru aminoacizii levogiri; cei dextrogiri sînt transportaţi mai lent şi deci sînt mai greu absorbabili.

Există un sistem transportor diferit pentru di- şi tripeptide.

Pot fi absorbite şi urme nedigerate de proteine (ovo şi seroalbumina). Ele ar putea explica unele alergii alimentare.

Absorbţia lipidelor

Din 100 lipide ingerate, 93% sînt absorbite şi numai 7% sînt eliminate în materiile fecale.

În faza intraluminală pentru a fi absorbite, lipidele, care sînt insolubile, trebuie să învingă obstacolul prezentat de pătura fină de apă *(unstrrid layer)* prezentă pe suprafaţa luminală a enterocitelor. Deci pentru a o învinge, lipidele trebuie să devină hidrosolubile.

Pentru a deveni hidrosolubile, trigliceridele sînt hidrolizate, la nivelul legăturilor esterice, de enzimele lipoproteice pancreatice.

Lipaza hidrolizează o moleculă de triglicerid într-o moleculă de 2-monooleină şi 2 molecule de acizi graşi, în prezenţa acizilor biliari, a unui cofactor, colipaza (care protejează inactivarea şi denaturarea lipidelor de către acizii biliari) şi la un pH optim de 6—7 (asigurat de bicarbonaţii din sucul pancreatic, secretat sub influenţa secretinei).

Fosforilaza (activată din profosforilază de către tipsină) hidrolizează lecitina în lipolecitină şi acizi graşi.

Esteraza nespecifică desface colesterolul esterificat.

În continuare, cînd concentraţia acizilor biliari la nivelul „marginii în perie" a atins aşa numita „concentraţie critică micelară", se formează micelii prin agregarea mai multor molecule. Miceliile sînt particule cu dimensiuni de 100 de ori mai mici şi cu suprafaţă mult mai mare decît particulele din emulsie. Ele înglobează în centrul hidrofob (suprafaţa lor fiind hidrofilă) produşii de digestie a lipidelor (acizi graşi, mono- şi diglicerida), colesterol şi vitaminele liposolubile.

Urmează faza a doua, la nivelul enterocitului. Ea începe după traversarea păturii de apă de pe suprafaţa enterocitelor. În această fază, acizii graşi şi monogliceridele trec în enterocit prin difuzare pasivă. Aici, în reticulul endoplasmatic, din acizii graşi, mono- şi digliceride şi colesterol se resintetizează noi trigliceride printr-o reacţie foarte rapidă (vezi şi cap. 32).

Acizii graşi sînt activaţi cu ajutorul CoA şi ATP, formînd lipid-acil CoA care se uneşte cu un monoglicerid şi rezultă un diglicerid. Aceasta, cu încă un lipid-acil CoA, formează noul triglicerid. Digliceridul poate proveni din alfaglicero-fosfat, produs din glicerol sau din glucide, după combinarea cu lipid-acil CoA. O parte din glicerol este preluat direct din sîngele portal şi introdus în ţesuturi, în căile metabolice ale glucidelor sau lipidelor. De menţionat că şi colesterolul este esterificat în enterocit cu acizii graşi cu lanţuri lungi.

Trigliceridele resintetizate, colesterolul şi fosfo-lipidele sînt stabilizate de apolipoproteine specifice, sintetizate de enterocit; astfel se formează *chilomicroni* constituiţi din 80% trigliceride, 7% colesterol şi vitamine liposolubile. Chilomicronii sînt înveliţi cu un strat proteic extern care le conferă forma şi le asigură suspensia în limfă şi plasmă.

În enterocit se sintetizează *very low density lipoproteins* (lipoproteine cu densitate foarte scăzută, VLDL).

Faza a treia se referă la un mecanism încă puţin cunoscut prin care chilomicronii şi VLDL părăsesc enterocitul prin membrana laterobazală a enterocitului în triunghiul Grünhager.

În acest domeniu se ştie că (vezi şi cap. 32):
— după trecerea din enterocit în lichidul interstiţial, chilomicronii şi VLDL intră în vasele limfatice;
— trigliceridele din chilomicroni sînt desfăcute de lipoproteinlipază;
— colesterolul pătrunde în sînge şi pe o cale diferită (proprie) de cea a chilomicronilor.

FIZIOPATOLOGIA ABSORBŢIEI. SINDROMUL DE MALABSORBŢIE

Malabsorbţia, sindrom cu mare polimorfism etiopatogenic (fig. 41.27 şi tabelul 41.IX), reprezintă ansamblul de tulburări care rezultă din deficitul de absorbţie intestinală, a unui, mai multora sau a tuturor principiilor alimentare asimilate în cursul procesului de digestie, cu consecinţe asupra economiei generale a organismului.

Malabsorbţia apare prin tulburarea uneia din multiplele verigi fiziopatologice care presupun: o digestie perfectă a polimerilor care să permită generarea de molecule absorbabile (monomeri); o microbiocenoză intestinală (flora saprofită) normală; o suprafaţă absorbită suficient de întinsă; timp suficient de contact între monomerii asimilaţi şi suprafaţa absorbtivă; integritatea aparatelor şi mecanismelor de absorbţie; integritatea morfofuncţională a mecanismelor de transport a monomerilor absorbabili spre căile metabolice. Înseamnă că tulburarea absorbţiei, adică malabsorbţia, poate fi condiţionată de:
— prezenţa inadecvată în lumen a substanţelor nutritive în vederea absorbţiei, ca rezultat al tulburărilor de aport;
— a insuficienţei de substanţe tensioactive (bila) sau a deficitului de enzime în lumenul intestinal;
— reducerea suprafeţei absorbtive intestinale în unele enteropatii, în enterectomii, fistule sau şunturi chirurgicale etc.;
— contactul insuficient al substanţelor digerate (asimilate) cu suprafaţa intestinală absorbabilă, datorită hiperchinezilor intestinale, alterării continuităţii normale a tractului gastrointestinal etc.;
— defectele structurale sau enzimatice (înnăscute sau dobîndite) ale celulelor epiteliale vilozitare.

Deci, clasificarea modalităţilor de producere a malabsorbţiei ca termen larg (cap. 39) trebuie să pornească de la etapa conştientă, care nu poate fi disociată, decît artificial, de cea vegetativă (digestie şi absorbţie); între ele există relaţii de intercondiţionare reciprocă. Acestea presupun:
— aportul de principii alimentare, cu mare valoare biologică;
— digestia (despecificarea) polimerilor complecşi absorbabili;

— absorbţia propriu-zisă a monomerilor absorbabili ;
— transportul sanguin sau limfatic al monomerilor şi formarea poolului portal al nutriţiei.

Aceasta înseamnă că, în condiţii patologice, fiecare din etapele amintite poate fi interceptată. Înseamnă, de asemenea, că, prin prisma celor de mai sus, se pot distinge : malabsorbţia extradigestivă şi digestivă, cu forme de malabsorbţie secundară maldigestiei şi malabsorbţie propriu-zisă, prin afectarea raportului complex de absorbţie şi transportul monomerilor absorbiţi.

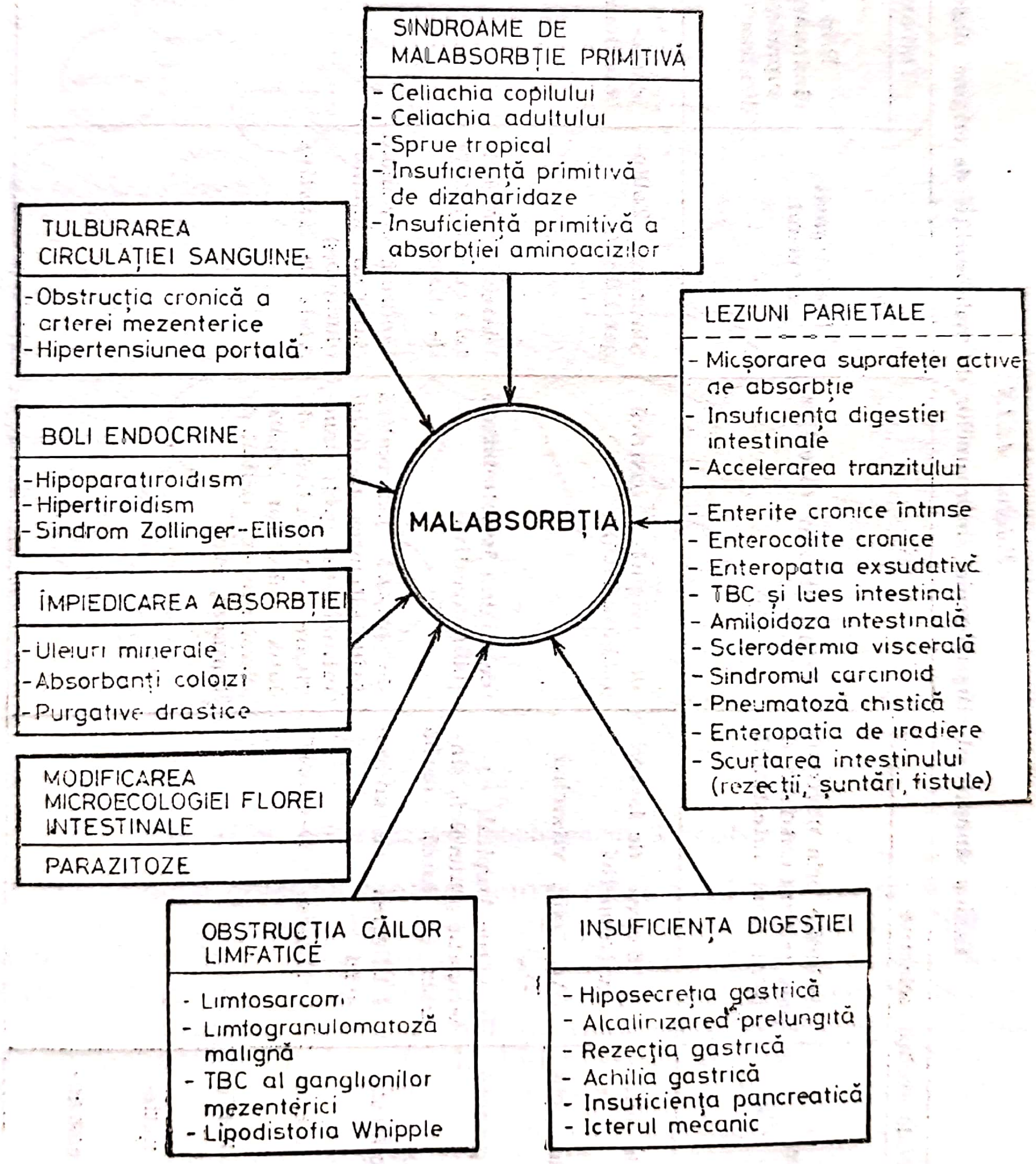

SINDROAME DE MALABSORBŢIE PRIMITIVĂ
- Celiachia copilului
- Celiachia adultului
- Sprue tropical
- Insuficienţă primitivă de dizaharidaze
- Insuficienţă primitivă a absorbţiei aminoacizilor
TULBURAREA CIRCULAŢIEI SANGUINE
- Obstrucţia cronică a arterei mezenterice
- Hipertensiunea portală
BOLI ENDOCRINE
- Hipoparatiroidism
- Hipertiroidism
- Sindrom Zollinger-Ellison
ÎMPIEDICAREA ABSORBŢIEI
- Uleiuri minerale
- Absorbanţi coloizi
- Purgative drastice
MODIFICAREA MICROECOLOGIEI FLOREI INTESTINALE
PARAZITOZE
MALABSORBŢIA
LEZIUNI PARIETALE
- Micşorarea suprafeţei active de absorbţie
- Insuficienţa digestiei intestinale
- Accelerarea tranzitului
- Enterite cronice întinse
- Enterocolite cronice
- Enteropatia exsudativă
- TBC şi lues intestinal
- Amiloidoza intestinală
- Sclerodermia viscerală
- Sindromul carcinoid
- Pneumatoză chistică
- Enteropatia de iradiere
- Scurtarea intestinului (rezecţii, şuntări, fistule)
OBSTRUCŢIA CĂILOR LIMFATICE
- Limfosarcom
- Limfogranulomatoză malignă
- TBC al ganglionilor mezenterici
- Lipodistofia Whipple
INSUFICIENŢA DIGESTIEI
- Hiposecreţia gastrică
- Alcalinizarea prelungită
- Rezecţia gastrică
- Achilia gastrică
- Insuficienţa pancreatică
- Icterul mecanic

Fig. 41.27. — Etiopatogenia sindromului de malabsorbţie.

Sub această formă, malabsorbţia de tip extradigestiv ar putea fi privită ca malnutriţie iar malabsorbţia de tip digestiv ca malabsorbţie propriu-zisă.

Tabelul 41.IX

Tablou sinoptic al etiopatogeniei sindroamelor de malabsorbție de origine digestivă

Malabsorbții selective				Tulburări ale aparatului de absorbție		
Ereditare (vezi și cap. 32)	Dobîndite prin utilizarea unor produși nutritivi de către flora intestinală	Prin tulburări digestive	Prin tranzit accelerat	Prin diminuarea suprafeței de absorbție	Prin leziuni inflamatorii intestinale	
					infecțioase și parazitare	prin substanțe chimice
Malabsorbție de vitamina B_{12}	Utilizarea de factori eritropoetici	de origină gastrică (aclorhidrică)	Sindrom Zollinger-Ellison	jejuno-ileoectomii	Tbc intestinal	Sprue tropical
Malabsorbție de acid folic	(Ac. folic, vitamina B_{12})					
Malabsorbție de glucoză și galactoză	În sprue tropical, enteropatia glutemică, sindrom de anză oarbă	de origină hepato-biliară (bilio-digestivă)	Diareea congenitală cu eliminare de cloruri		Lambliaza Ascaridiaza Strongiloidaza	Sprue non-tropical
Carență de β-lipoproteine	Utilizarea de aminoacizi	de origină pancreatică prin alterarea mediului intraluminal (pH) (inactivare enzimatică, diluția sărurilor biliare, dismicrobism, deficit de hormoni, etc.)	Sindrom carcinoid Sindrom jejunal (dumping) Abuz de laxative		Ankilostomiaza Botriocefalaza Staza intestinală segmentară	
Malabsorbție de aminoacizi	Utilizarea D-xilozei					
Malabsorbție de triptofan						
Malabsorbție de metionină						
Boala Hartnup, cistinurie						

Consecințele malabsorbției sînt redate în fig. 41.28.

Totalitatea circumstanțelor care fac imposibilă absorbția hidrocarbonatelor, ce se încadrează în *sindromul de intoleranță la hidrocarbonate*, produc acumularea în intestin a hidrocarbonatelor nedigerate. Acestea, ajungînd în colon, sînt fermentate de bacteriile colonice cu producerea de acid acetic, lactic, acizi grași cu lanțuri scurte (care scad pH materiilor fecale de la 7—8 la 5—6), CO_2 și H_2. Pe de altă parte, acizii organici și hidrocarbonatele neabsorbite cresc presiunea osmotică intraluminală. Aceasta provoacă un flux de apă în intestin. În același timp, producerea sporită de gaze și lichid în lumen, crescînd volumul materiilor fecale, provoacă simptomele caracteristice intoleranței la hidrocarbonate : balonări, flatulență, scaune voluminoase, moi, aerate, ce conțin amidon nedigerat și floră iodofilă.

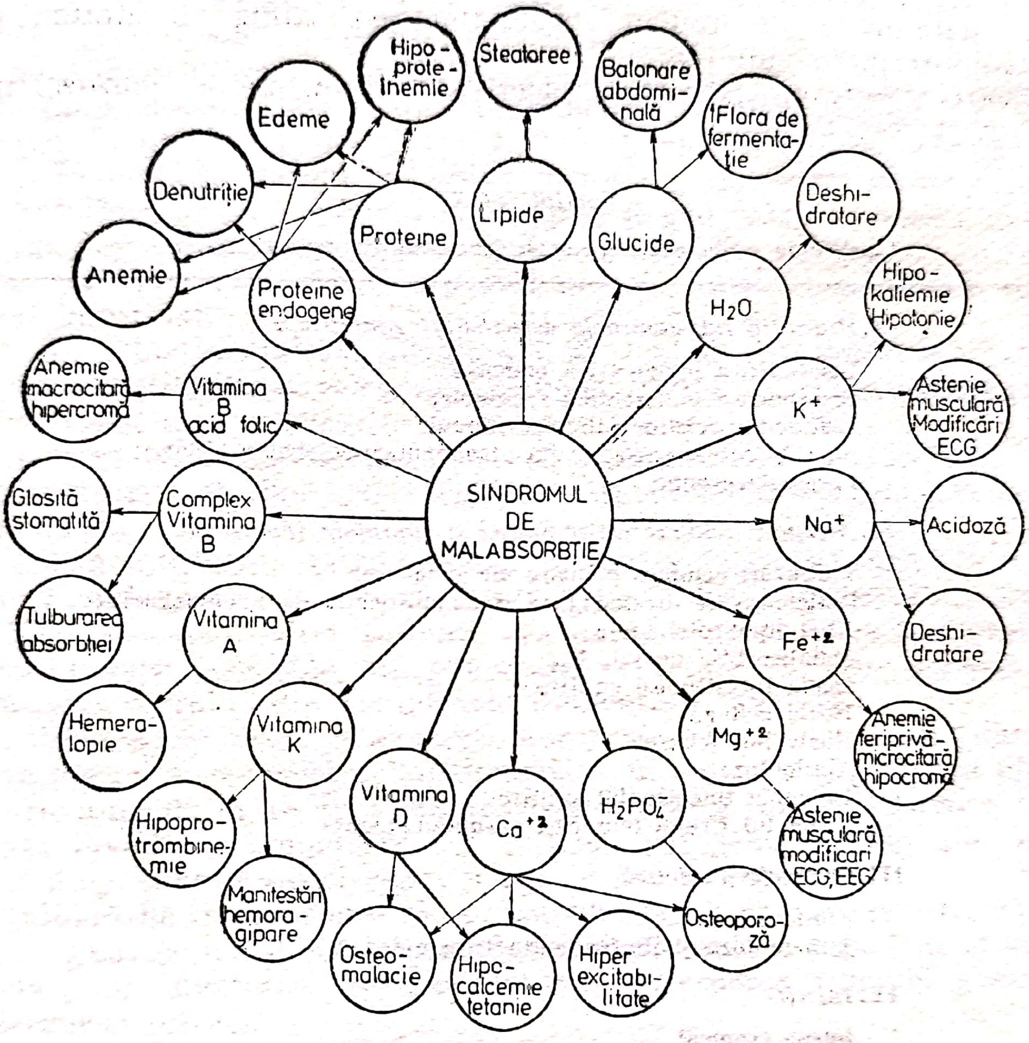

Hipo-prote-inemie
Steatoree
Balonare abdominală
Flora de fermentație
Edeme
Denutriție
Deshidratare
Proteine
Lipide
Glucide
Anemie
Proteine endogene
H_2O
Hipokaliemie Hipotonie
Anemie macrocitară hipercromă
Vitamina B acid folic
K^+
Astenie musculară Modificări ECG
Glosită stomatită
Complex Vitamina B
SINDROMUL DE MALABSORBȚIE
Na^+
Acidoză
Tulburarea absorbției
Vitamina A
Fe^{+2}
Deshidratare
Hemeralopie
Vitamina K
Mg^{+2}
Anemie feriprivă-microcitară hipocromă
Vitamina D
Ca^{+2}
$H_2PO_4^-$
Astenie musculară modificări ECG, EEG
Hipoprotrombinemie
Manifestări hemoragipare
Osteoporoză
Osteomalacie
Hipocalcemie tetanie
Hiper excitabilitate

Fig. 41.28. — Consecințele sindromului de malabsorbție.

Deficitele de absorbție proteică provoacă pelagră, steatoză hepatică și, la copil, tulburări de creștere, etc. Toate aceste manifestări pot fi încadrate în *sindromul complex de carență proteică*.

Lipsa absobției lipidelor generează, la nivel local, *steatoree* iar, la nivel sistemic, carență hipocalorică cu *scădere în greutate*.

Defectul absobției vitaminice provoacă tulburări specifice numite *avitaminoze*.

Malabsorbția de origine digestivă

Tulburările ce caracterizează sindromul de malabsorbție, atît primar (intestinal), cît și secundar, post digestie, pot fi consecința (tabelul 41.X):
— *alterării globale* ale absorbției (malabsorbție globală), produsă de exemplu de enteropatia de iradiere, boala Baserga, atrofia vilozităților prin disbacterioze persistente etc.;
— *alterării selective* (malabsorbție selectivă) a absorbției de cloruri, triptofan, vit. B_{12} etc.

Tabelul 41.X

Clasificare etiopatogenică a sindromului de malabsorbție

I. *Hidroliză intraluminală defectivă și solubilizare*

- Insuficiența pancreatică primară
- Insuficiența pancreatică secundară
- Deficiența acizilor biliari conjugați
- Suprainfectarea bacteriană (deconjugarea acizilor biliari)
- Postgastrectomie

II. *Anomalii celulare ale mucoasei și suprafața inadecvată*

- Tulburări celulare primare ale mucoasei
- Deficiența de dizaharidază și malabsorbție de monozaharide
- Abetalipoproteinemie
- Malabsorbție de vit. B_{12}
- Boala intestinului subțire
- Boala celiacă
- Boala lui Whipple
- Amiloidoza
- Ischemia intestinului subțire
- Boala lui Crohn (enterită granulomatoasă)

III. *Obstrucție limfatică*

- Limfom
- Tuberculoza și limfoadenita tuberculoasă

IV. *Infecție*

- Sprue tropical
- Enterita infecțioasă acută
- Parazitoze

V. *Neexplicabile*

- Hipogamaglobulinemie
- Sindrom carcinoid
- Hipotiroidism
- Diabet
- Mastocitoză
- Hipertiroidism și hipocorticism

VI. *Malabsorbție indusă de medicamente*

- Colestiramina
- Colchicină
- Laxative iritante
- Neomicină
- Acid paraaminosalicilic
- Fenildionă

Malabsorbția secundară (maldigestia)

Malabsorbția secundară tulburării digestiei gastrice (gastrogenă)

În condiții normale, sucul gastric, prin conținutul său în HCl, pepsină, unele lipaze și colipaze, asigură mai puțin digestia, cît mai mult pregătirea principiilor conținuți în bolul alimentar, în vederea digestiei optime din intestinul subțire: pregătirea proteinelor (fibrelor musculare), a unor grăsimi animale și, foarte puțin, hidrocarbonate sau fibre vegetale.

În condiții patologice grave (atrofie a mucoasei gastrice, rezecții gastrice întinse etc.) *deficitul de suc gastric* generează fenomene moderate de maldigestie intraluminală și deci malabsorbție gastrogenă. În cea mai mare parte, deficitul este compensat de activitatea enzimatică a conținutului intestinal.

În schimb, digestia intraluminală și absorbția pot fi afectate prin *creșterea cantităților de suc gastric* secretat, prin *deficitul sau absența acidului clorhidric* și prin *tulburările de evacuare ale stomacului:*

— hipersecreția globală de suc gastric, diluînd mediul intestinal, reduce concentrația factorilor activi (enzime, săruri biliare) din lumenul duodenojejunoileal;

— hiperaciditatea, scăzînd pH intraluminal, inactivează enzimele pancreatico-enterale, active la un pH alcalin, și accelerează tranzitul intestinal;

— hipo- sau aclorhidria tulbură evacuarea stomacului și tranzitul intestinal, reduce secrețiile biliopancreatico-enterale și, prin aceasta, scade eliberarea fierului din complexele alimentare organice;

— achilia accelerează evacuarea stomacului și realizează un asincronism între prezența secreției biliopancreatice în intestin și prezența chimului gastric anacid; în absența funcției bactericide a sucului gastric este favorizată invadarea stomacului cu germeni patogeni, fie prin alimente, fie prin progresiunea florei gram negative din intestin;

— tulburările de evacuare ale stomacului pot fi produse de: rezecția gastrică, gastrojejunostomie, urmată de sindromul carențial al stomacului operat, cu steatoree postgastrectomie (pierderea funcției gastrice de rezervor și mixaj).

Malabsorbția secundară maldigestiei intestinale

Malabsorbția secundară deficitului secretor al pancreasului exocrin (pancreatogenă). Acest tip de malabsorbție poate fi înnăscut sau dobîndit.

Defectele dobîndite se întîlnesc în:

— pancreatitele cronice, pancreatectomii, fibroza chistică a pancreasului și carcinomul pancreatic;

— deficitul de stimulare endocrină a activității pancreasului exocrin (secretină, pancrozemină — colecistochinină), întîlnit în celiachie, hipo- sau aclorhidria gastrică etc.

Se descrie o anomalie genetică rară, caracterizată printr-un *deficit de enterochinază* similar cu deficitul aceleiași enzime duodeno-jejunale întîlnită în stările de depleție proteică. În ambele circumstanțe este tulburată transformarea catalitică a tripsinogenului în tripsină, generînd creatoree, cu evoluție spre malabsorbție predominant de proteine.

Malabsorbţia secundară sindromului biliodigestiv. Deficitul intraluminal de săruri biliare poate fi absolut (calcul inclavat în coledoc, cancer de cap de pancreas, colestază intrahepatică etc.) sau relativ, prin dilatarea conţinutului intestinal (de exemplu în hipersecreţie gastrică, hipersecreţie de suc intestinal etc).

Indiferent de circumstanţele care o produc, carenţa de săruri biliare tulbură emulsionarea şi absorbţia grăsimilor, precum şi echilibrul florei intestinale saprofite*, ducînd la steatoree, de obicei moderată, dacă activitatea secretoare a pancreasului exocrin este conservată.

Scăderea procesului de micelizare poate fi compensat parţial în jejun prin hidroliza principalilor produşi alimentari. Aceasta explică de ce maldigestiile cele mai severe sînt provocate în primul rînd de deficitele secretorii simultane ale pancreasului exocrin şi ale bilei.

Situaţii de acest fel se întîlnesc în bolile pancreatice şi cele care interesează fie pool-ul acizilor biliari prin malabsorbţia lor, fie ritmul de secreţie şi excreţie a bilei în intestin (ciroză hepatică severă, icter mecanic prelungit etc.).

Malabsorbţia secundară alterării mediului intraluminal. Devierile de la normal ale mediului intraluminal sînt generate de lipsa de activare enzimatică, de deficitul funcţiei endocrine, disbacteriozelor, precum şi de lipsa în absorbţia enterohepatică a sărurilor biliare (vezi pag. 612).

Pentru unii, rolul secreţiei duodeno-jejuno-ileale în procesul de digestie intraluminală este contestat. În realitate se poate considera că enzimele secretate de mucoasa intestinală în lumen au un rol redus în procesul de activare a enterokinazei.

Între procesul de digestie intraluminală şi procesele digestiv-absorbtive enterocitare există interrelaţii permanente : limitarea proceselor de finisare a digestiei intraluminale ; blocarea explică maldigestia intraluminală întîlnită în afecţiunile severe ale mucoasei jejuno-ileale din eteropatia glutemică, boala Crohn, ileită, sclerodemie cu interesarea mucoasei intestinale, amiloidoză etc.

Malabsorbţia prin afecţiuni ale aparatului enterocitar (malabsorbţia primară)

Aceasta se referă la circumstanţele în care absorbţia este interferată direct sau indirect în etapele ei finale, ca urmare a unor afecţiuni intestinale, a unor afecţiuni extradigestive cu răsunet funcţional asupra enterocitului sau a unor procese patologice sistemice care afectează şi peretele intestinal. La nivel intestinal agenţii etiologici pot interfera absorbţia propriu-zisă în diferitele ei etape ; prin :

— împiedicarea pătrunderii monomerilor asimilaţi în enterocit (malabsorbţie globală) ;

— tulburarea metabolismului enterocitar şi a transportului prin enterocit (malabsorbţie selectivă).

---

* Echilibrul florei se explică mai adecvat prin lipsa pigmenţilor biliari cu efect anti RLDO (vezi cap. 38).

Malabsorbția globală

Bolile care produc malabsorbție globală (nonselectivă) acționează prin: reducerea suprafeței de absorbție; reducerea timpului de contact între chimul intestinal și suprafața absorbtivă; leziunile microvilozităților.

Reducerea suprafeței absorbtive este generată chirurgical: rezecții jejunoileale întinse, scurtcircuitarea unui fragment sau a întregului intestin subțire prin anastomoze gastrocolice chirurgicale. Mai rar, ea apare accidental (stricturi și fistule intestinale, fistule gastrocolice), sau congenital (diverticuloza, anse-oarbe).

De regulă, aceste circumstanțe, care reduc suprafața de absorbție, favorizînd apariția reacțiilor inflamatorii, creează condiții pentru disbacterioze (sindrom de stază segmentară).

De reținut că conservarea valvulei ileocecale este esențială pentru a preveni instalarea malabsorbției după rezecțiile de intestin și fistule gastrointestinale.

Reducerea timpului de contact între chimul intestinal și mucoasa de absorbție are loc ca urmare a accelerării mișcărilor perstaltice. Hiperperstaltismul are consecințe asupra formării chilului; este redus timpul de contact între enzime și substrat (maldigestie) și de absorbție (malabsorbție secundară). În plus, este redus timpul de contact al chilului incomplet format cu mucoasa absorbtivă (malabsorbție).

Hiperpersistaltismul poate fi primar, avînd cauze intestinale propriu-zise sau secundar unor procese patologice intra- sau extra intestinale.

Leziunile microvilozităților sînt urmarea unor enteropatii difuze de cauze diferite. Atrofia nespecifică a mucoasei intestinale este generată de dezechilibrul dintre regenerarea și descuamarea fiziologică a epiteliului.

Ritmul de reînoire este specific de specie și de segmentul organului luat în considerare; la om, turnoverul fiziologic este între 24—28 de ore. Insuficiența lui are drept consecință dezechilibrul dintre exfoliere și reînoire, care se manifestă prin leziuni atrofice, cunoscute sub numele de enteropatie aregenerativă (Baserga).

Leziunile se caracterizează prin reducerea masivă a numărului de enterocite și alterarea calitativă a activităților lor, prin blocarea mitozelor.

Se descriu atrofii spontane idiopatice și dobîndite.

Enteropatiile atrofice, așa zise „spontane", sînt caracterizate prin index mitotic totdeauna crescut, glande Lieberkühn hiperplazice, și de celule exfoliate intraluminal crescut.

Exfolierea accentuată a condus la denunirea de „enteropatie exfoliativă"; la baza ei stau pierderi celulare crescute, care parțial sînt compensate prin hiperregenerare. Hipercompensarea, odată depășită apar anomalii vilozitare disgenerative, caracterizate prin reducerea înălțimii vilozităților, pînă la atrofia parțială sau subtotală.

Enteropatiile dobîndite (induse) sînt reprezentate de atrofia nespecifică a vilozităților întîlnită în patru tipuri de enteropatii hipo- și aregenerative: medicamentoase, de iradiere, prin disbacterioze persistente, asociate cu acțiunea toxică a sărurilor bibliare neconjugate și prin deficit proteic și vitaminic.

Carența proteinică și vitaminică induce un tip particular de inhibiție mitotică. De exemplu, lipsa de acid folic sau vitamina B_{12} produce tulburarea maturației celulare prin perturbarea sintezei de dezoxribonucleotide, urmată de inhibiția diviziunii celulare (nucleii celulari de dimensiuni mari = enteropatie megalocitară).

Enteropatia aregenerativă medicamentoasă. Ciclul mitotic al epiteliului intestinal (18 ore pentru jejun și 23 pentru ileon) poate fi scăzut prin:

— antimitoticele utilizate în terapia anticanceroasă (metotrexat, colchicină, antifolice, azotyperită, fluoruracil etc.) care, inhibînd acid folic-reductaza, inhibă mitozele celulare.

— neomicina și alte medicamente, care, administrate per os, produc atrofie tranzitorie;

Enteropatia de iradiere apare ca urmare a acțiunii radiațiilor ionizate asupra mucoasei intestinale. Ea determină alterări atrofice difuze cu insuficiență enzimatică urmată de malabsorbție globală. Dizbioza radiogenă secundară contribuie la agravarea și întreținerea tulburărilor (vezi și vol. I, cap. 7).

Enteropatiile prin disbacterioze persistente și enteropatiile prin acțiunea toxică a sărurilor biliare neconjugate. Infecțiile bacteriene acute, infestările cu paraziți și dezvoltarea excesivă a florei intestinale interferează cu conjugarea sărurilor biliare. La rîndul lor sărurile biliare deconjugate au efect citotoxic asupra epiteliului absorbtiv. Cel mai frecvent, acțiunea sărurilor biliare este interferată în staza intestinală segmentară, care favorizează dezvoltarea excesivă a florei microbiene.

Malabsorbția primară selectivă

Explorarea diferențiată a absorbției propriuzise a permis identificarea a numeroase entități morbite, expresie a unor defecte înnăscute sau dobîndite a enterocitelor. Acestea apar prin defecte de scindare enzimoparietală, prin tulburare de transport enterocitar și prin alte mecanisme. Diferențierea între formele de boală nu este încă pe deplin elucidată; este posibil ca anumite mecanisme să se suprapună.

Insuficiența enzimo-parietală. Transformarea polimerilor compuși în monomerii se termină în „margine de perie" a enterocitului (fig. 41.25): dizaharidele sînt scindate în monozaharidele componente la nivelul microvilozităților; eliberarea aminoacizilor din peptide are loc și în interiorul enterocitului.

Carența de lactază generează intoleranța la lactoză. Manifestările acestei intoleranțe apar după consumul de lapte sau de produse lactate cu conținut redus de dizaharide.

Dizaharidele nescindate (glucoza și galactoza) și deci neabsorbite, prin efectul lor hiperosmolar, „atrag" apa în lumen, generînd hiperperistaltism. Pe de altă parte, acțiunea asupra dizaharidelor neabsorbite a florei de fermentație, generează acizi organici, și ei cu efect iritat asupra pereţilor intestinului şi respectiv hiperperistaltism. Rezultatul : diareea de fermentaţie cu $pH = 4.5$.

Evoluţia prelungită conduce la malabsorbţia dominată de steatoree şi deficit de Ca^{+2}.

La sugari, formele severe de carenţă lactazică (sindromul Duran) evoluează cu acidoză renală şi aminoacidurie, în prezenţa lactozuriei caracteristice.

Carenţa de peptidaze produce alergii digestive. În mod normal, peptidazele enterocitare reprezintă ultima barieră în calea absorbţiei de proteine nonself. Deficitul lor permite pătrunderea în circulaţie a unor astfel de structuri imunogene cu efect hipersensibilizat, uneori de tip anafilactic, intestinul reprezentînd „organul de şoc".

Carenţa de alfaglutamil peptidază reprezintă suportul insuficienţei de digestie a glutenului din făina de cereale ; în compoziţia lui există o fracţiune alcoolosolubilă (gliadina) şi una alcooloinsolubilă (glutenică). Ambii produşi, dar în special gliadina este nocivă.

Actualmente se ştie că scindarea glutenului reprezintă o funcţie specifică a epiteliului intestinal ; din scindare rezultă derivaţi tanici care, în condiţii experimentale, sînt inactivaţi prin contact cu mucoasa intestinală normală.

Contactul cu omogenatul de mucoasă intestinală, recoltată de la bolnavi suferind de enteropatie glutemică, relevă conservarea efectului nociv al derivaţilor toxici ai glutenului. Este vorba de o carenţă probabil a L-glutamil peptidazei. Concluzia corespunde cu faptul că principalul component al gliadinei este acidul glutamic prezent aproape în întregime sub formă de glutamină.

Incapacitatea enterocitului de a scinda glutaminpeptidele explică creşterea gliadinei serice după ingerarea de glută.

Carenţa glutenpeptidazei este o eroare înnăscută de metabolim ; produşii neinactivaţi ai glutenului, ca urmare a carenţei de glutamilpeptidază induc enteropatii exfoliative, caracterizate prin : alterarea epiteliului superficial al intestinului subţire, efort regenerativ depăşit, atrofia vilozitară. Consecinţa pe termen lung este malabsorbţia propriuzisă globală.

Inhibiţia transportului transcelular a monomerilor asimilaţi poate fi întîlnită atît pentru glucide, lipide şi proteine cît şi pentru alţi compuşi.

Malabsorbţia de glucoză şi galactoză este observată de obicei la nou născuţi. Boala se manifestă prin diaree apoasă, fermentativă care se instalează după consum de glucoză şi galactoză. Ea pare fi generată de deficitul genetic al transportului specific din membrana enterocitului (vezi cap. 32).

Unele medicamente influenţînd structura sau funcţia mucoasei intestinale, pot provoca tulburări secundare sau primare de absorbţie glucidică.

Din prima categorie (secundare) fac parte :

— inhibitori ai sintezelor proteice : antagonişti ai acidului folic (methotrexat), ciclofosfamidă, 5-fluoro-uracil, colchicină, actiomicină, cicloheximice ;

— acizii liberi ;

— neomicina, difenilhidantoină, PAS etc.

Dintre medicamentele care pot provoca malabsorbţie primară datorită acţiunii lor asupra enzimelor şi sistemelor de transport ce participă la absorbţia hidrocarbonatelor pot fi amintite :

— fluorizina, un inhibitor al transportului de hidrocarbonate, ce deplasează glucoza de pe receptori ;
— glicozizi digitalici, care inhibă absorbţia substanţelor cu transport dependent de Na^+ (de exemplu glucoza) ;
— laxativele fenolice, de tip oxifenivatină sau fenolftaleină, care inhibă, pe lîngă absorbţia de apă şi electroliţii din colon, şi absorbţia de hidrocarbonate în intestinul subţire ;
— biguanidele, ce provoacă întîrzierea absorbţiei hidrocarbonatelor ;
— prenilamina (agozol, segontin) poate şi ea inhiba absorbţia.

Defectele sistemelor de transport ale aminoacizilor sînt determinate genetic. Ele tulbură absorbţia acestora cu apariţia următoarelor afecţiuni (vezi şi cap. 32) :

— cistinuria, prin defect de absorbţie a cistinei şi altor aminoacizi dibazici (lizină, arginină, ornitină).
— absorbţia deficitară intestinală a aminoacizilor dibazici este însoţită de reabsorbţia lor deficitară în tubul contort proximal renal. Aceasta indică deficienţa unui transportor comun celor două organe. Absorbţia redusă este însoţită de eliminarea lor fecală şi urinară crescute.
— sindromul de „berărie”, prin malabsorbţia de metionină, acesta fiind degradată în intestin de flora microbiană, cu formarea de acid alfa-hidroxibutiric, care conferă urinii mirosul caracteristic.
— boala Hartnup, care se caracterizează printr-un defect de transport prin enterocit a acizilor neutri, alifatici, aromatici şi citrici, asociat cu un deficit de transport tubular renal. Triptofanul neabsorbit din intestin, sub influenţa florei intestinale, se scindează în compuşi indolici care se absorb în sînge şi se elimină prin urină ;
— iminoglicinuria (iminoaciduria) se caracterizează printr-un defect al aparatului vilozitar, incapabil de a transporta prolina sub formă de hidroxiprolină şi glicocol-prolină. Deficitul intestinal este inconstant. Suferinţa ar fi reprezentativă pentru tubii uriniferi ;
— malabsorbţia de triptofan (boala scutecelor albastre), o boală a sugarului caracterizată prin incapacitatea enterocitului de a absorbi triptofan. Acesta se acumulează în intestin şi, sub influenţa florei saprofite, este degradat în derivaţi de albastru indigo (indigotin) care, eliminîndu-se prin materiile fecale, colorează scutecele în albastru. Neomicina, prin efectul antibacterian, împiedică degradarea triptofanului şi respectiv formarea de derivaţi coloraţi ;
— malabsorbţia de metionină observată la copii în primii ani de viaţă. Boala se caracterizează prin diaree şi prezenţa în materiile fecale a unei cantităţi mari de metionină şi acid beta-oxibutiric. Prezenţa acestora din urmă este consecinţa acţiunii florei colice asupra metioninei neabsorbite. Din acţiunea florei asupra metioninei rezultă acidul beta-oxibutiric neabsorbit care trece din lumen în circulaţie. Sindromul atenuat apare la adulţi (vezi mai sus).

Alterări ale transportului de lipide la nivelul enterocitului sînt întîlnite în sprue (alterarea mucoasei intestinale) şi formarea deficitară de chilomicroni (abetalipoproteinemia ereditară) sau la nivelul vaselor limfatice (boala Whipple, limfangiectazie intestinală, obstrucții limfatice de cauză tumorală sau prin fibroză retroperitoneală).

De reținut că :

— foarte frecvent, malabsorbția lipidelor este rezultatul asocierii mai multor mecanisme și cauze din cele enumerate deja ;

— în alte cazuri de malabsorbție a lipidelor însoțită de steatoree (hipogamaglobulinemie, hipertiroidism, boala Addison, parazitoze intestinale), mecanismul malabsorbției nu este bine precizat.

Carența de beta-lipoproteine este o boală metabolică (vezi și cap. 32) ; substratul ei este reprezentat de incapacitatea hepatocitului și a enterocitului de a sintetiza beta-lipoproteina. Carența acestei fracțiuni lipoproteice generează tulburări de transport lipidic reflectate în stocarea lipidelor în epiteliul intestinal și în ficat. Deficitul biochimic constă în absența ereditară a sistemului enzimatic necesar fie producerii de beta-lipoproteine, fie sintezei apoproteinelor specifice. Consecințe : malabsorbția lipidică cu sindrom celiac și tulburări marcate la nivelul tuturor țesuturilor bogate în lipoizi (retinopatie pigmentară atoxică).

Malabsorbția selectivă de cloruri este consecința unui defect de transfer între ionii de Cl^- și cei de HCO_3^-, la nivelul enterocitului ; defectul se reflectă asupra concentrației mari a clorului din lichidul fecal. Este vorba de un exces intraluminal de cloruri care declanșează diaree apoasă prin hiperosmolaritate (vezi și cap. 34). Excesul provoacă deshidratare severă, însoțită de un deficit potasic, care la rîndul lui agravează schimbul ionic prin epiteliu. În felul acesta, mecanismul primar se completează cu cel secundar al „cloridoreei" dobîndite.

Malabsorbția de vitamină B_{12} (fig. 41.29) produce anemia Imerslund-Najman-Grasbeck, o anemie megaloblastică cu pancitopenie și uneori cu sindrom hemoragipar, la care se adaugă sindromul neurologic și digestiv, plus proteinurie, dominată de albuminurie. Se pare că este vorba de lipsa ereditară a acceptorului (receptorului) din mucoasa ileonului terminal, adică a substratului de transport specific al vit. B_{12}. Lipsa pare a fi generată de intervenția unei gene pleiotrope, care induce concomitent deficitul receptorului vit. B_{12} și deficitul glomerular responsabil de proteinurie.

Malabsorbția de acid folic produce anemie megaloblastică obișnuită, care apare în prima copilărie și este generată de incapacitatea enterocitului de a capta acidul folic.

Alte mecanisme care generează malabsorbții selective

Fenomenul de competiție, o particularitate fiziologică generală a absorbției enterale, constă din inhibiția absorbției unor monomeri asimilați, de către alții cu afinitate comparativ crescută față de același transportor (receptor) : galactoza inhibă absorbția unor aminoacizi, metionina inhibă absorbția altor aminoacizi etc. ;

Inhibiția absorbției monomerilor asimilați prin agenți blocați. Aceștia, prin acțiunea intraluminală, fixează monomerul asimilat făcîndu-l neabsorbabil. Astfel :

— sub influența fosfatului sau a unor toxine bacteriene, 34—74% din ionii de magneziu și 63—93% din ioni calciu devin neabsorbabili ;

— colestiramina, o enzimă schimbătoare de ioni, are capacitatea de a fixa intraluminal sărurile biliare; pe această cale este interferată solubilizarea lor micelară şi implicit malabsorbţia trigliceridelor şi sterolilor;

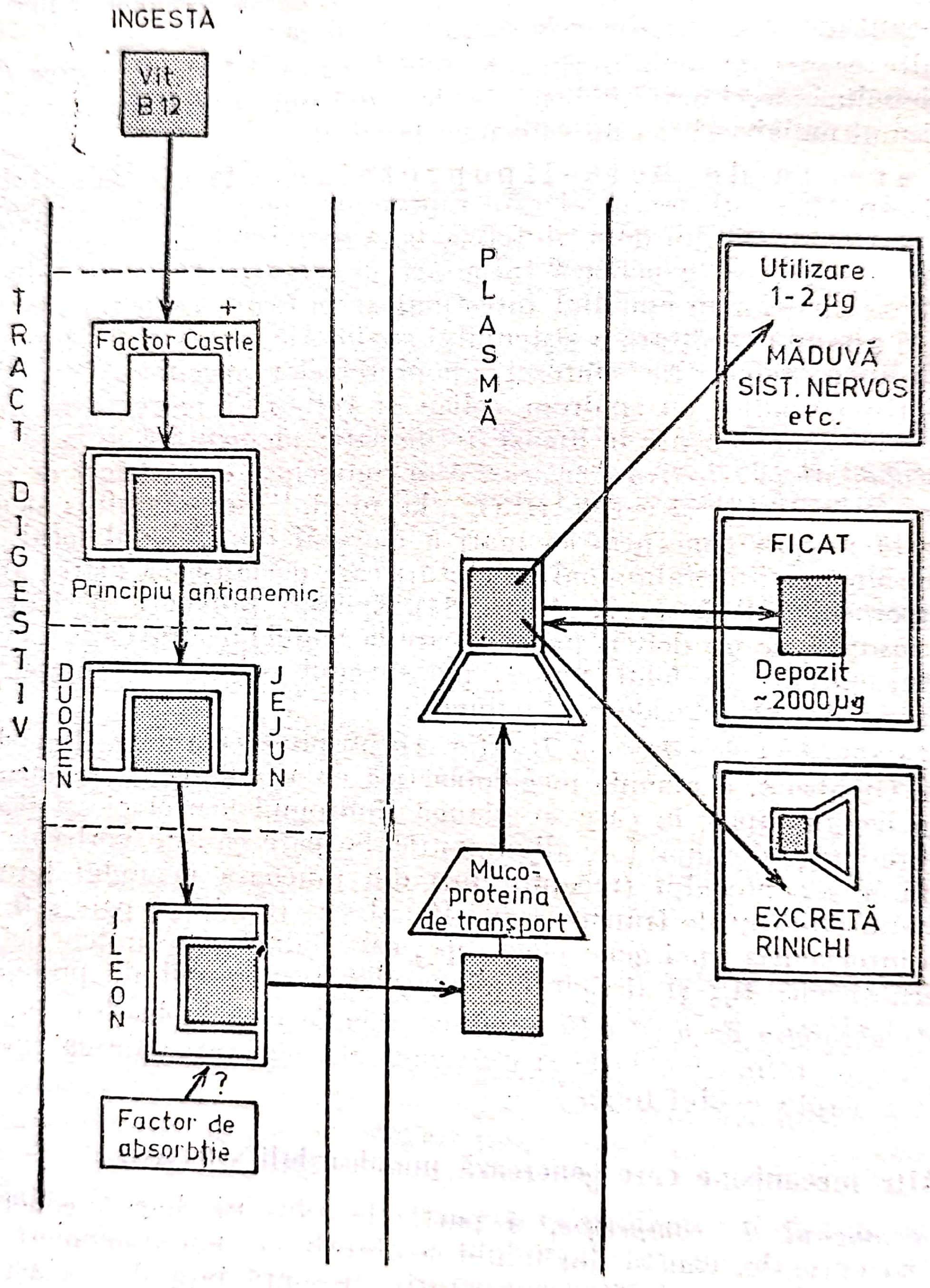

INGESTA
Vit B 12
TRACT DIGESTIV
Factor Castle
+
Principiu antianemic
DUODEN
JEJUN
ILEON
?
Factor de absorbţie
PLASMĂ
Muco-proteina de transport
Utilizare 1-2 µg
MĂDUVĂ SIST. NERVOS etc.
FICAT
Depozit ~2000 µg
EXCRETĂ RINICHI

Fig. 41.29. — Metabolismul vitaminei B_{12}.

— sterolii vegetali (fitosterolii şi mai ales betafitosterolul) au acţiune competitivă faţă de absorbţia sterolilor alimentari de ordine animală. Ei sînt folosiţi ca anticolesterolemianţi;

— unele antibiotice polibazice, şi în special neomicina, pot precipita micelile mixte colesterololipidice şi probabil sărurile biliare în lumenul intes-

tinal, urmată de eliminarea lor prin materiile fecale. Este unul din mecanismele prin care neomicina produce malabsorbţii secundare;
— malabsorbţia vit. B_{12} poate să apară la bolnavii trataţi timp îndelungat cu acid paraaminosalicilic. Mecanismul probabil: perturbarea transportului specific al vit. B_{12} la nivelul enterocitului;
— puromicina, deprimînd sinteza betalipoproteinelor, favorizează stocarea intracelulară a grăsimilor.

Malabsorbţia prin afecţiuni extradigestive

Insuficienţa cantitativă şi/sau calitativă a aportului de principii alimentare cu mare valoare biologică. Aceasta uneori produce şi, de cele mai multe ori, accentuează sindromul de malabsorbţie. Înseamnă că la realizarea sindromului de malabsorbţie participă, mai ales ca factor agravant, carenţa de aport alimentar.

Deficitul de aport este realizat prin: constrîngere (lagăre, război, blocadă), teama de dureri postprandiale (ulcer gastroduodenal, colecistită etc.), restricţii voluntare (cură de slăbire, post), regim alimentar inadecvat, intoleranţă la unele alimente (alergie alimentară), inapetenţă.

Acestea sînt de fapt cauzele stărilor carenţiale care includ:
— distrofiile de aport (sindroame trofopatice după afecţiuni caşectizante, inaniţii îndelungate);
— hipovitaminozele;
— kwashiorkor, afecţiune caracterizată prin atrofia acinilor glandulari şi deficitul de enzime proteolitice (exo- şi (endogene).

Tulburarea metabolismului produşilor alimentari. De cele mai multe ori acestea apar prin dereglări endocrine (deficienţe hormonale prin lipsă de substrat proteic). Aceste tulburări întreţin şi accentuează malabsorbţia, prin leziunile morfologice (hepatică, pancreatică şi intestinală) pe care le generează. Ele au fost citate în:
— diabetul zaharat, prin neuropatia diabetică;
— hipoparatiroidismul, prin hipocalcemie;
— hipertiroidismul, prin exces de catabolism;
— insuficienţă corticosuprarenală prin tulburarea fosforilării oxidative;

Afecţiuni însoţite de stază venoasă generalizată sau portală. Bolile cardio-vasculare şi limfatice generatoare de ischemie şi stază intestinală sînt:
— insuficienţa de cord drept şi pericarditele constrictive, care se însoţesc de stază şi edem al mucoasei intestinale, exsudaţie proteică endointestinală şi blocaj al fluxului limfatic prin hipertensiune portală;
— insuficienţa arterei mezenterice superioare;
— hipertensiunea portală din ciroză hepatică, compresiunile tumorale sau trombozele venei porte. În citoza hepatică cu hipertensiune portală, incidenţa steatoreei este foarte mare iar malabsorbţia este condiţionată de disfuncţia biliară, insuficienţa pancreasului exocrin, precum şi de leziunile inflamatoare şi degenerative ale intestinului, care explică exsudaţia proteică caracteristică;
— ischemia intestinală la bolnavi cu afecţiuni vasculare obliterante generale, emboligene sau trombogene, ateroscleroză, etc.;
— obliteraţiile limfaticelor parietale întîlnite în boala de iradiere, tuberculoza intestinală etc.;

— lezarea colateralelor limfatice și a ganglionilor mezenterici, întîlnită în limfoame, boala Hodgkin etc.;

— alterările difuze ale vaselor chilifere, întîlnite în boala Whipple (lipodistrofia intestinală). Este o boală de sistem de origine microbiană (Corynebacterium), cu localizare constant ileojejunală și ganglionară mezenterică, caracterizată printr-o reacție intensă a celulelor reticulohistocitare.

— limfomul, limforeticulosarcomul, boala Hodgkin, cu localizări gastrointestinale primare sau secundare, care, în afara leziunilor de fond, produc și aplatizarea vilozităților urmată de malabsorbție.

Atrofia vilozitară urmată de malabsorbție se constată și în:

— afecțiunile cutanate sistemice de tipul sclerodermiei, ca și în afecțiunile primitive cutanate de tip dermatită exfoliativă rozacee, psoriazis, eczemă atopică, urticarie pigmentară;

— amiloidoza primară sau secundară poate duce la malabsorbție prin proces inflamator infiltrativ, cel mai frecvent localizat la nivelul ileonului terminal. Acest proces are o extindere segmentară și o evoluție sclerozantă. El poate afecta uneori peretele întregului tub digestiv de la esofag la canalul anal. Formele localizate la nivelul ileonului terminal generează malabsorbție selectivă (este tulburată în mod deosebit absorbția vit. B_{12}). În formele difuze jejunoileale tulburările de absorbție sînt maxime și se însoțesc de exsudație patologică de proteine.

ACTIVITATEA MOTORIE A INTESTINULUI

NOȚIUNI DE MORFO-FIZIOLOGIE

Intestinul subțire prezintă trei tipuri de mișcări: peristaltice, segmentare și pendulare.

Mișcările peristaltice constau din unde lente și rapide care se deplasează de-a lungul duodenului, jejunului și ileonului. Aceste mișcări, stimulate de impulsuri care pornesc din informațiile nervoase intramurale, propulsează conținutul intestinal spre valvula ileocecală.

Conținutul duodenal amestecat este propulsat de unele peristaltice în compartimentul cuprins între sfincterul Kapandji și Ochsner, în care se drenează, prin papila ampulei Vater, secreția bilio-pancreatică cu rol major în digestia intraluminală. Tonusul celor două sfinctere, crescînd presiunea în compartimentul delimitat de ele, favorizează expulzarea chimului gastric, îmbinat cu enzime, săruri biliare etc., în segmentul subvaterian al duodenului.

În continuare, hipertonia continuă a segmentului subvaterian, învinsă de unele peristaltice pornite din D_2-D_3, propulsează chilul intestinal, parțial format, spre jejun. Întrucît joncțiunea D_2-D_3 joacă rol de pace-maker al motilității intestinului subțire, tulburările sale se extind obișnuit spre segmentul jejuno-ileal. În extinderea tulburărilor intervin și colipeptidele duodenale în funcție de hormoni; pentru intervenția lor pledează numărul mare de celule enterocromofine din sistemul APUD din mucoasa duodenală.

Mişcările segmentare constau din contracţii succesive şi limitate ale musculaturii circulare. Ele compartimentează alternativ conţinutul intestinal şi au rolul de a creşte presiunea asupra conţinutului şi de a-l amesteca. În acelaşi timp, mişcările segmentare, stimulînd mişcările intestinale, favorizează absorbţia.

Mişcările pendulare, produse tot de contracţia musculaturii circulare, au rolul de a amesteca conţinutul intestinal şi a-l deplasa pe distanţe mari.

Activitatea motorie a colonului, asemănătoare cu cea a celorlalte segmente ale tubului digestiv, este mai redusă, mai lentă.

Ea se caracterizează prin *mişcări segmentare,* care-l împart în haustre cu rol în realizarea unui contact mai intim între conţinut şi conţinător, favorizînd reabsorbţia apei.

Contracţiile haustrelor sînt urmate de *mişcări propulsive*, care încep la nivelul flexurii hepatice şi cuprind segmente largi de colon; cînd ele determină deplasarea conţinutului se numesc contracţii de masă.

Mişcările propulsive şi contracţiile de masă deplasează materiile fecale spre colonul sigmoidian, unde declanşează reflexul de defecaţie. Studiul motilităţii colonului, la om, a demonstrat o *activitate antiperistaltică* fiziologică a acestuia, care măreşte timpul de contact a conţinutului cu mucoasa absorbtivă. Sînt favorizate astfel procesele de absorbţie şi de modelare a materiilor fecale.

Mişcările intestinului sînt controlate de plexurile nervoase intramulare; lezarea plexului Auerbach este urmată de pierderea tonusului şi peristaltismului. Plexurile mienterice sînt subordonate influenţelor parasimpatice, cu efect stimulator, şi a celor simpatice, cu efect inhibitor.

Sfincterele intestinului prezintă o inervaţie bogată; la nivelul lor, sistemul nervos vegetativ simpatic şi parasimpatic prezintă activităţi inverse în raport cu cele pe care le are asupra restului tubului digestiv.

Primele eşantioane ale unui prînz de probă baritat ajung la nivelul cecului după aproximativ 4 ore de la ingestie; după 8—9 ore sînt evacuate în colon toate resturile nedigerate; la flexura hepatică a colonului, ele ajung după 6 ore, la cea splenică după 8 ore, iar în colonul pelvin după 12 ore. De aici încolo progresiunea se face mai lent.

Pe traiectul colonului, conţinutul intestinal suferă transformări din care rezultă materiile fecale. Acestea conţin 65% apă şi 35% substanţe solide organice (celuloză, alimente nedigerate, fosfaţi, săruri de calciu, magneziu, fier, lipide în cantităţi mici, celule mucoase descuamate, mucus şi enzime digestive) şi bacterii.

FIZIOPATOLOGIA ACTIVITĂŢII MOTORII A INTESTINULUI

Activitatea motorie a intestinului include pe cea a duodenului, jejuno-ileonului şi pe cea a colonului.

Tulburările activităţii motorii ale intestinului se traduc prin accelerarea mişcărilor peristaltice (diareea), contracţii de lungă durată (spasme), ocluzie (ileus) localizate la diversele segmente ale intestinului, sau modificări necoordonate ale motilităţii colonului (constipaţia) (tabelul 41.XI).

Tabelul 41.XI

Componentele activității motorii a intestinului (a) și modificările lor (b)

a	b
Tonusul	Hipertonie Normotonie Hipotonie Atonie
Peristaltismul	Hiperperistaltism Normoperistaltism Hipoperistaltism Abolirea motilității Dischinezie
Aparatul sfincterian	Spasm Stenoză Insuficiență Asinergism

Fiziopatologia activității motorii a duodenului

Întreaga fiziopatologie a duodenului pornește de la topografia și conexiunile sale nervoase-endocrine, limfatice și sanguine, pe de o parte, cu stomacul și, pe de altă parte, cu jejunul, pancreasul exocrin și funcția biliodigestivă a ficatului.

Mai exact, prin topografia sa, duodenul se află la răspîntia celor mai importante organe care concură la digestia intraluminală și, prin conexiunile sale funcționale neuroendocrine, asigură activitatea coordonată a constelației de organe în centrul căruia se află. Reglarea activității lor este asigurată secundar pe cale nervoasă în cadrul mecanismului colinergic și predominant pe cale umorală. prin intermediul hormonilor enterocromafini secretați de celulele sistemului APUD, răspîndite dealungul întregului intestin și mai ales a complexului antro-piloro-duodenal.

Sediul conferă duodenului caracterul de placă turnată a întregii funcții digestiv-absorbtive, explicînd de ce patologia duodenului este în cea mai mare măsură o patologie de vecinătate sau de însoțire și în mai mică măsură o patologie proprie.

Indiferent de circumstanțe, suferințele duodenului sînt dominate de tulburări funcționale motorii (dischinezii) sau inflamatorii (duodenite); uneori ele nu reprezintă decît extinderea unei suferințe a altor segmente ale tubului digestiv (ulcere gastroduodenale, gastroduodenite etc.); alteori disfuncțiile duodenale reprezintă coafecțiuni ale suferinței pancreasului, căilor biliare, ampulei Vater etc. sau reflectarea unor suferințe neuropsihice.

Cele mai frecvente **tulburări funcționale** ale duodenului sînt motorii (dischinezii și unele stenoze funcționale) și inflamatorii.

Dischineziile, cele mai frecvente tulburări funcționale ale duodenului, pot fi generate :

— de cauze duodenale : duodenită, periduodenită, parazitoze, diverticuli, ulcer ;

— de cauze extraduodenale, de vecinătate sau de la distanţă : hepatite şi ciroze, colecistopatii, pancreatopatii, gastropatii, stomac operat, enteropatii, apendicită, diverticulită, constipaţie, metroanexită, cistopielită etc. ;
— de cauze generale : nevroză „vegetativă" sau astenică, dishormonoză (hipo- sau hipertiroidism, insuficienţă ovariană etc.), sindroame depresive şi melancolice, acidoză diabetică, uremie, hipocalcemie etc.

Dischineziile duodenale, ca şi dischinezia celorlalte organe, se caracterizează prin alternanţe de hipo-, normo- şi hipertonie însoţite cu stază duodenală sau cu intoleranţă motorie duodenală.

Dischineziile cu stază se caracterizează prin prelungirea tranzitului peste 10 secunde ; staza poate fi difuză sau segmentară (eventual bipolară, interesînd bulbul şi duodenul transvers). Hipotonia cu staza duodenală se întîlneşte în hepatite, inflamaţii apendiculare, mezenterice, peritoneale, intoxicaţii (etilism, tabagism) sau în dereglări neurovegetative.

Dischineziile cu intoleranţă motorie sînt dischinezii cu *tranzit accelerat*, sub 10 secunde. Ele se explică prin hiperreflectivitatea interoreceptivă şi hiperperistaltism.

Dezordinilor motorii li se adaugă şi mişcări antiperistaltice cu sens ascendent (realizează împreună cu cele peristaltice mişcări dezordonate de brasaj) ; la mişcările antiperistaltice se poate adăuga hipotonia pilorică care, ca şi atropinizarea, explică refluxul duodeno-gastric.

Stenozele duodenale pot fi :
— cicatriceale, postulceroase şi postinflamatorii ;
— tumorale : dezvoltarea invazivă a unui cancer pancreatic şi mai rar a unui ampulom ;
— compresive : pancreatita hipertrofică sau tumora capului de pancreas, chiste şi pseudochiste pancreatice, adenopatii mezenterice voluminoase ;
— congenitale — malformative : atrofie segmentară, duoden bifid sau septat, cuduri etc.

Afecţiunile inflamatorii duodenale (duodenite) sînt primitive (acute şi cronice) şi secundare (asociate altor leziuni uni locale) — peridiverticulite, periulceroase, suprastenotice etc. Duodenitele se însoţesc de tulburări motorii, manifestate mai frecvent prin dischinezii de stază sau prin intoleranţă cu transzit accelerat însoţite de un sindrom dispeptic caracteristic.

Tulburările generale şi locale care apar în condiţiile de mai sus realizează un tablou clinic polimorf pe care Haţeganu (1958) l-a denumit *sindrom dispeptic duodenal*. El îmbracă aspectul unei dispepsii trenante fără periodicitate, pe care se pot grefa crize dureroase duodenale. Ele sînt pure, sau însoţite de vărsături uneori incoercibile şi persistente (durează 2—3 zile). Alteori, durerea este foarte intensă „în bară" şi iradiază de la dreapta la stînga, în umăr şi uneori în jos.

Hiperperistaltismul intestinal

Motilitatea exagerată a jejuno-ileonului de cauză nelezională enterală, tradusă prin tranzit a chilului intestinal, se întîlneşte :
— la nevropaţi, mai ales după emoţii puternice, şi se manifestă prin zgomote caracteristice (borborisme) ;
— la achilici sau gastrectomizaţi, cu evacuare rapidă a stomacului. În condiţii de evacuare rapidă, chimul gastric incomplet format, ajunge în colon, unde, sub influenţa florei saprofite, suferă transformări de fermen-

taţie sau putrefacţie. Acestea la rîndul lor, stimulînd peristaltismul, generează diaree;

Motilitatea exagerată a intestinului în prezenţa unor leziuni organice este produsă de:

- inflamaţiile microbiene (holeră, dizenterie, febră tifoidă) ce stimulează activitatea secretorie a intestinului iar secreţia în exces stimulează peristaltismul;
- amiloidoză, colită ulceroasă etc., ce sînt însoţite de hiperperistaltism, rezultat al unor excitanţi normali, pe un intestin bolnav;
- alte afecţiuni inflamatorii ale duodeno-jejuno-ileonului.

Motilitatea exagerată a colonului de cauză funcţională, prin scurtarea timpului necesar absorbţiei apei, produce diaree apoasă.

În absenţa oricărei leziuni organice motilitatea exagerată a colonului este produsă de:

- cantitatea de celuloză, greu digerată de intestin;
- produsele rezultate din procesele de fermentaţie microbiană (E. coli, proteus etc.);
- tulburările funcţionale ale scoarţei emisferelor cerebrale, observate la unii bolnavi cu labilitate psihică;
- reflexe viscero-viscerale, observate la bolnavi suferind de litiază, colecistită etc.;
- unele tulburări endocrine (hipertiroidism) şi imune (alergie etc.).
- floră anormală din intestin, eliberează în exces produşi de fermentaţie şi putrefacţie care produc inflamaţia mucoasei, cu consecinţele ei asupra motilităţii.
- substanţele iritante de tipul ureei, mercurului etc. Acestea, eliminîndu-se şi prin mucoasa intestinului gros, produc, pe de o parte, inflamaţii „de eliminare” şi, pe de altă parte, accelerează tranzitul unui chil normal.

Motilitatea exagerată a colonului de cauză organică este produsă de afecţiuni localizate la nivelul lui.

Sindromul diareic

Diareea este consecinţa directă a maldigestiei şi respectiv a malabsorbţiei secundare. Este vorba de un sindrom caracterizat prin emisiuni frecvente de materii fecale neformate care conţin resturi alimentare (macro- sau microscopice) nedigerate sau incomplet digerate; caracterul lui rezultă din consecinţe şi mai ales din compoziţia materiilor fecale. El reflectă o insuficienţă de digestie şi/sau de absorbţie intestinală, care la rîndul lor, reflectîndu-se asupra motilităţii, accelerează tranzitul; cololarul accelerării tranzitului = diareea.

Se distinge:

- *diaree falsă* (pseudodiaree) caracterizată prin emisiuni frecvente şi fracţionate de materii fecale de consistenţă normală; tot pseudodiaree sînt şi emisiunile de produse noi formate din, exsudate, serozităţi, sînge cu puroi de origine inflamatorie, tumorală, purulentă etc.;
- *diaree adevărată*, caracterizată prin emisiuni de materii fecale ce conţin chil şi provin din intestinul subţire. Se consideră diaree adevărată cel puţin două emisiuni de materii fecale/24 h, cu condiţia să fie neformate, semilichide, sau lichide şi conţinînd resturi alimentare.

Deci, noţiunea de diaree, în afară de consistenţa materiilor fecale (lichide sau semilichide) trebuie corelate cu numărul emisiunilor de materii fecale/zi (cel puţin două) cu compoziţia, aspectul şi culoarea lor (acolice, hipercolice, negre, sanguinolente etc.), cu modul de instalare (diareile postprandiale declanşate prin reflex gastrocolic, de sosirea bruscă a bolului alimentar în stomac, diareile nocturne prin hipertonie vagală, prin infestarea cu ascarizi la copii, prin neuropatie diabetică etc.), cu anumite stări fiziologice (diarei premenstruale, diarei emotive etc.).

Cauzele diareei sînt multiple (tabelul 41.XII) :

Tabelul 41. XII

Clasificare etiopatogenică a diareei

- alimentaţie neadecvată sau infestată (toxiinfecţii alimentare) ;
- alterarea digestiei pancreatice (diarei pancreatogene), gastrice (diareei gastrogene)
- insuficienţă de săruri biliare (diaree hepatogenă etc.) ;
- dezechilibrul florei microbiene saprofite din colon ;
- alterări ale absorbţiei sau exsorbţiei intestinale ;
- exsudaţii endointestinale de proteine, grăsimi şi apă ;
- tulburări ale tranzitului intestinal ;
- parazitoze intestinale ;
- afecţiuni neurologice şi tulburări psihoemoţionale ;
- distonii neurovegetative ;
- afecţiuni generale, endocrine.

Toate aceste circumstanţe tulbură motilitatea (hiperstaltism) care accelerează tranzitul pe traiectul întregului intestin (subţire şi gros).

Accelerarea tranzitului, care reprezintă cauza directă a diareilor, reduce, pe de o parte, ,,timpul de contact'' între enzime şi substrat (maldigestie), şi, pe de altă parte, între substratul absorbabil şi suprafaţa absorbtivă (malabsorbţie). Ajunge astfel în colon un conţinut anormal, din punct de vedere fizic şi chimic, care creşte osmolaritatea mediului intraluminal, cu exsudarea consecutivă de apă.

El constituie în acelaşi timp un factor de iritaţie care stimulează activitatea motorie a colonului ; se reduce timpul de trecere a conţinutului intestinal prin colon şi deci reabsorbţia de apă, ceea ce modifică consistenţa materiilor fecale (materii fecale lichide sau semisolide). La acestea se adaugă de multe ori exsudarea endointestinală de proteine ; exsudaţia de proteine, hipersecreţia şi alimentele incomplet asimilate, favorizînd proliferarea florei saprofite, agravează fenomenele.

Există situaţii (rare) caracterizate prin aceea că tranzitul accelerat din intestinul subţire este compensat de progresiunea încetinită din colon, unde are loc resorbţia crescută a apei. În aceste situaţii, diareea care se reflectă în structura materiilor fecale reprezintă aşa-numita ,,diaree internă''.

Consecinţele diareii

Diareile au, asupra economiei generale a organismului, un răsunet care variază în raport cu instalarea şi durata ei (fig. 41.30). Astfel :

- formele acute coleriforme, cu pierderi mari de lichide, produc deshidratări, însoţite de hiponatremie ; concomitent cu pierderea de apă, se pierde clorura de sodiu, determinînd instalarea unei azotemii hipocloremice ;
- în diareea cronică de durată, pierderile îndelungate, prin materiile fecale, spoliază organismul de proteine, grăsimi, vitamine, electroliţi, calciu etc. ;

— în diareea cu pierderi de grăsimi (steatoree), datorită absorbției insuficiente și a consumului de lipide din rezerve, survin scăderi ponderale accentuate. Concomitent cu insuficiența de absorbție a grăsimilor, și ca o consecință a ei, apar osteoporoze prin decalcifieri, sau tetanie prin insuficiența de absorbție a calciului, care se elimină în cantități mari prin materiile fecale. În asemenea situații, carența de calciu este favorizată de absorbția redusă de vitamina D. Ea se însoțește frecvent de carența vitaminelor din complexul B.

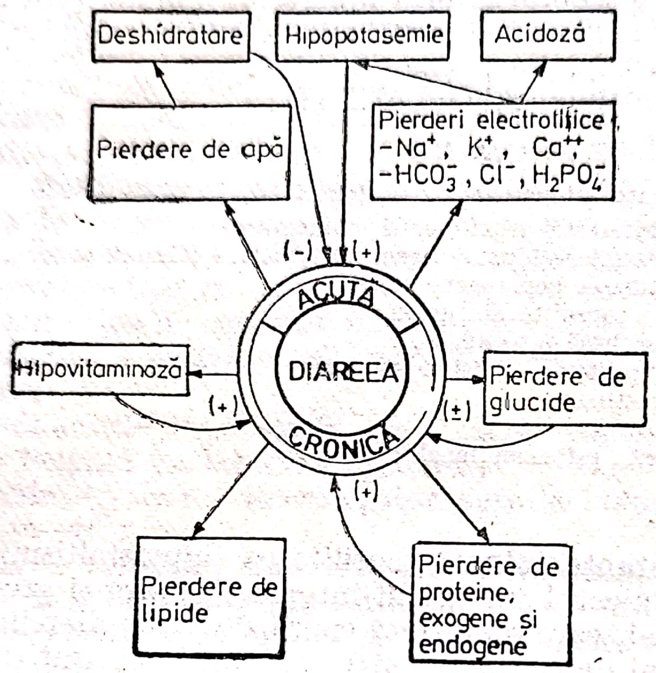

Deshidratare
Hipopotasemie
Acidoză
Pierdere de apă
Pierderi electrolitice
-Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺
-HCO₃⁻, Cl⁻, H₂PO₄⁻
(-)
(+)
ACUTĂ
DIAREEA
CRONICĂ
Hipovitaminoză
(+)
Pierdere de glucide
(±)
(+)
Pierdere de lipide
Pierdere de proteine, exogene și endogene

Fig. 41.30. — Consecința fiziopatologică a diareilor.

Asocierea, la materiile fecale nedigerate, a unor produse patologice (mucus, sînge sau puroi) indică suferințe morfologice ale intestinului.

Consecința majoră a diareilor, ca urmare a maldigestiei și a tranzitului accelerat, este apariția sindromului de malabsorbție secundară.

Clasificarea diareilor

Diareea prin ea însăși nu este o boală, ci un simptom de însoțire a unor suferințe digestive sau a unor afecțiuni extradigestive. De aceea, pentru clinician, important este nu atît cunoașterea mecanismului de producere, cît cunoașterea cauzelor diareilor.

S-au încercat diferite clasificări ale diareilor, nici una completă și satisfăcătoare. După modelul lor de instalare și durată, diareile pot fi împărțite în acute și cronice. Fiecare din aceste forme pot fi : extradigestive, digestive extraintestinale, digestive intestinale (enterogene cu etiologie cunoscută sau necunoscută).

Diareile extradigestive pot fi :

— neuro- și psihogene (funcționale) prin creșterea excitabilității sistemului nervos de la nivelul plexurilor intramurale pînă la scoarța emisferelor cerebrale (de exemplu, diarei emoționale, diarei reflex-condiționate), prin reflexe viscero-viscerale (genitale la femei, colecistopatii, apendicită cronică) şi organice prin leziuni ale sistemului nervos, de tip radiculită, solarită (diarei motorii);

— endocrine pot fi: basedowiene, hipoparatiroidiene (prin hipocalcemie, care creşte excitabilitatea sistemului nervos vegetativ cu predominenţă vagală), addisoniene (prin maldigestie care diminuă absorbţia intestinală), prin sindrom Zollinger-Ellison (hipersecreţie şi hiperaciditate a sucului gastric cu efect stimulant asupra activităţii motorii şi secretorii a intestinului);

— alergice, prin particularităţile de structură şi reactivitate ale intestinului la agresiunea imunologică;

— cardiace (în anasarcă), prin traversarea de lichide în lumenul intestinal;

— renale, în uremie, datorită eliberării, sub acţiunea ureazei bacteriene, a amoniacului din ureea lichidului intestinal;

— prin distrofii alimentare (edem, congestie) şi în formele grave atrofice (prin carenţă de proteine a mucoasei intestinale).

Diareile digestive extraintestinale pot fi:

— gastrogene prin achilie, rezecţii de stomac etc.;

— pancreatogene, prin insuficienţa secreţiei externe a pancreasului — (enzime şi bicarbonaţi);

— hepatogene, prin deficit de săruri biliare;

Diareile digestive intestinale (enterogene) cu *etiologie cunoscută* pot fi:

— infecţioase specifice (tuberculoză, sifilis) şi nespecifice: virotice (enterovirusuri, limfogranulomatoză Nicolas Favre etc.), bacteriene (stafilococi albi şi aurii, streptococi, bacili coli patogeni, piocianic, proteus, enterococi etc.;

— toxice (intoxicaţii profesionale sau accidentale cu plumb, arsenic, mercur etc.);

— parazitare (Entamoeba disenteriae, Lamblia intestinalis, Balantidium coli, Strongyloides, Tenia solium şi T. saginata etc.);

— tumorile benigne (polipi) şi maligne (carcinom, sarcom etc.);

— medicamentele (purgative drastice, laxative, antibiotice, sulfamide etc.);

— prin carenţă vitaminică (pelagră etc.);

— prin iradiere şi iodoterapie;

— prin pierderi de suprafaţă intestinală (rezecţii, fistule gastrocolice sau gastroenterale);

— prin arterioscleroză mezenterică de natură tuberculoasă, granulomatoasă etc.

— prin carenţa de dizaharide, de fermentaţie şi putrefacţie.

Diareile digestive intestinale *cu etiologie necunoscută* se întîlnesc în: ileita regională (terminală), colita ulceroasă, steatoreea idiopatică, sprue tropical, boala celiacă, enteritele segmentare nespecifice (boala Crohn etc.)

Spasmul şi ocluzia intestinală (ileus)

Spasmul se caracterizează prin reducerea lumenului, cu repercusiuni asupra progresiunii conţinutului intestinal.

Consecinţa reducerii lumenului: dificultăţi de tranzit, mergînd pînă la suspendarea lui (aşa cum se întîmplă în ocluzia lentă a lumenului intestinal).

Ocluziile intestinului subțire

În funcție de sediul obstacolului, ocluzia poate fi înaltă, medie sau joasă. Fiecare din cele trei variante se poate instala brutal sau lent (trecînd prin stadiul de subocluzie).

În ocluzia înaltă (volvulusul gastric, ocluzia primelor anse jejunale), distensia este redusă. Manifestarea clinică dominantă este vărsătura. În aceste cazuri, o perioadă de timp tranzitul intestinal este nemodificat. Prin vărsături se pierd cantități apreciabile de apă, clor și ioni de hidrogen, cu deshidratare, hipocloremie, alcaloză și uremie hipocloremică.

În ocluziile medii ale intestinului subțire tot vărsătura domină tabloul clinic.

În ocluziile jos-situate ale intestinului subțire predomină distensia. În aceste forme de ocluzie, la tulburările hidroelectrolitice și acidobazice determinate de vărsătură se adaugă tulburările provocate de distensia anselor și complică tabloul clinic.

Secvența fenomenelor (fig. 41.31): inițial crește tonusul și peristaltica intestinului; apoi se produc relaxarea și distensia segmentului de intestin situat deasupra obstacolului, prin acumularea de gaze și cantități mari de lichide (mucus, plasmă, suc intestinal și chim). Acestea se însoțesc de pierderea sodiului, a bicarbonaților, de acidoză metabolică și deshidratare.

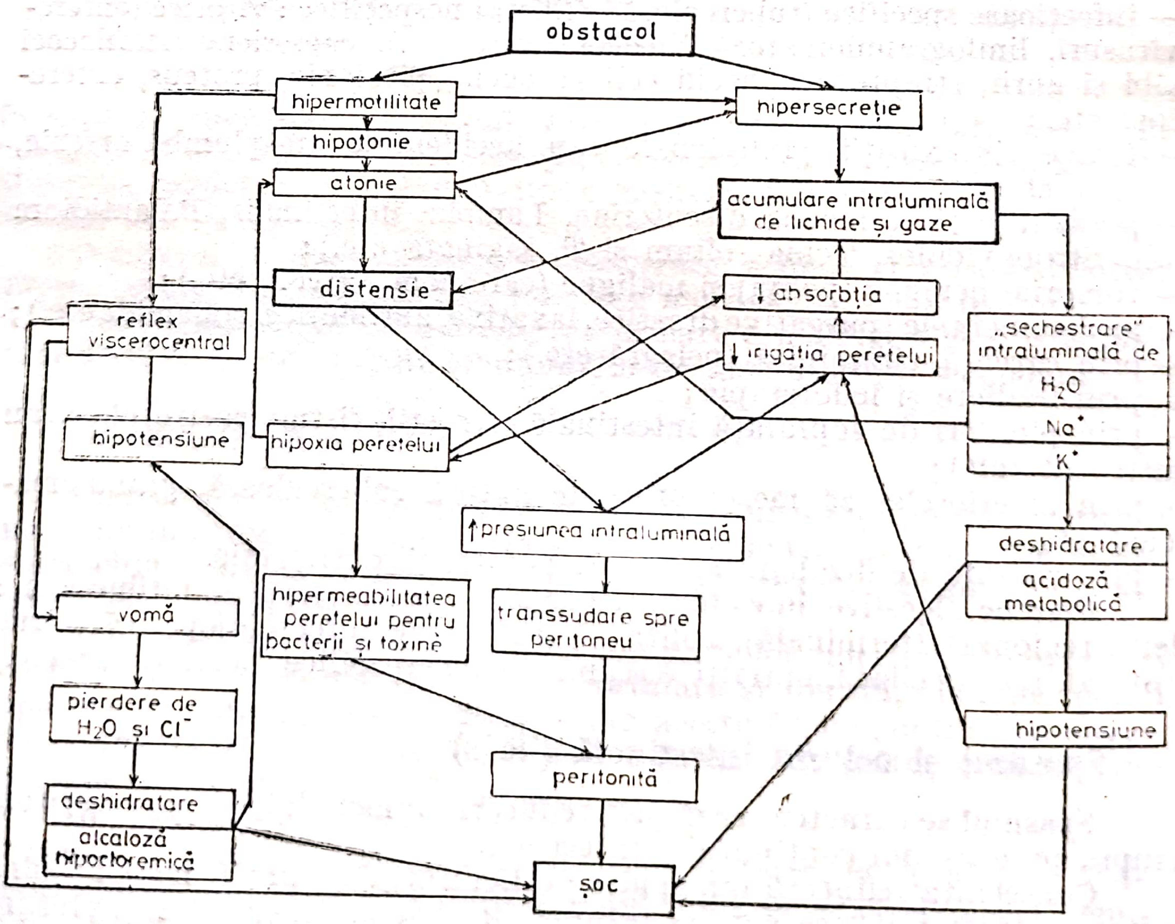

obstacol
hipermotilitate
hipotonie
atonie
hipersecreție
acumulare intraluminală de lichide și gaze
distensie
↓ absorbția
↓ irigația peretelui
reflex viscerocentral
„sechestrare" intraluminală de
H_2O
Na^+
K^+
hipotensiune
hipoxia peretelui
↑ presiunea intraluminală
deshidratare
acidoză metabolică
vomă
hipermeabilitatea peretelui pentru bacterii și toxine
transsudare spre peritoneu
pierdere de H_2O și Cl^-
hipotensiune
deshidratare
alcaloză hipocloremică
peritonită
șoc

Fig. 41.31. — Fiziopatologia ocluziei intestinale.

Dacă ocluzia lumenului este lentă, la început se instalează un mecanism compensator. Deasupra ocluziei crește tonusul și peristaltismul, cu hipertrofia consecutivă a musculaturii intestinale; hipertrofia produce o nouă exagerare a peristaltismului intestinal care se manifestă subiectiv, prin durere, uneori cu caracter de colică. Pe măsură ce ocluzia progresează, caracterul compensator al hipertrofiei este depășit, fapt care se traduce prin pareza segmentului de intestin situat deasupra ocluziei, cu dilatația sa considerabilă și apariția de ulcerații prin distensie; conținutul stagnează în ansele dilatate și supuse acțiunii îndelungate a florei intestinale, degajă cantități mari de gaze, care se adaugă la gazele înghițite (radiologic: imagini hidroaerice multiple).

În ansele destinse (prin atonie, gaze și hipersecreție), se acumulează cantități mari de soluții hidroelectrolitice, asociate cu tulburări profunde de absorbție. De aici și consecințele negative asupra homeostaziei hidroelectrolitice, atît a compartimentului intra- cît și a celui extracelular. În ansele destinse, se acumulează uneori cantități impresionante de lichide, echivalînd cu 10 pînă la 20% din greutatea corporală a bolnavului.

Stimulii care pleacă din ansele destinse sînt mai nocivi chiar decît tulburările hidroelectrolitice și acidobazice; prin intensitatea lor, stimulii nociceptivi perturbă homeostazia generală, cu declanșarea unui amplu complex de reacții ce determină activarea releelor neurohormonale de reglaj, care uneori pot ajunge pînă la starea de șoc (fig. 41.31).

Concluzia care se impune este că nu lipsa alimentației, ci supradistensia anselor (cu excitarea nociceptivă), tulburarea hidroelectrolitică și acidobazică, pun în pericol viața bolnavului, generînd exitus prin șoc. De aici, conduita terapeutică: tratamentul în ocluzie, trebuie să vizeze, în succesiune: depresarea anselor, prin aspirație, reechilibrarea hidroelectrolitică și tratamentul cauzal.

În raport cu cauza lor, ocluziile pot fi organice (mecanice) și funcționale.

Ocluziile organice (mecanice) se împart la rîndul lor în: obstrucții simple, în care este blocată numai continuitatea anselor, și obstrucții cu strangulare, în care, pe de o parte, este interferat aportul de sînge (ischemie), și, pe de altă parte, este întreruptă continuitatea lumenului intestinal. În ocluziile organice, numai îndepărtarea obstacolului asigură supraviețuirea.

Ocluziile funcționale se împart în: inactive (ileus adinamic sau paralitic) și active (ileus dinamic).

Ocluzia inactivă (ileus paralitic) este mai rară. Ea apare atunci cînd mișcările de propulsie ale intestinului sînt inhibate prin hipoxie, sau prin impulsuri adrenergice; inhibiția mișcărilor de propulsie poate fi produsă de: peritonită, traume operatorii pe intestin, infecții grave supraadăugate, durere viscerală, medicamente, leziuni spinale și invaginare de ansă a intestinului subțire.

În această formă de ocluzie, în care contracția intestinului nu este complet abolită, ci numai inhibată, dilatația este rapidă și generalizată la tot intestinul, abdomenul se destinde și durerea care apare este permanentă (nu sub formă de colică, cum este durerea din obstrucția mecanică). În timp, pe acest fond, apar vărsăturile, deshidratarea și toate celelalte manifestări ale ocluziei.

Mecanismul care duce la instalarea ileusului paralitic este reflex; reflexele sînt declanșate de stimulii nocipeptivi porniți de la nivelul tubului digestiv, peritoneu, bazinet, căi biliare etc. Atîta timp cît leziunile peretelui intestinal, consecutive ischemiei, sînt reversibile, ileusul paralitic poate ceda la tratamentul conservator. Din momentul în care leziunile îmbracă un caracter ireversibil, prognosticul devine infaust.

Obstrucția funcțională activă (ileus dinamic) este condiționată de contractura spastică a unui segment al intestinului (de obicei colonul). Aceasta blochează tranzitul intestinal, în prezența unei activități peristaltice intense, anormale. Factorii etiologici care produc ileusul dinamic sînt: toxinele, intoxicațiile diverse (plumb, porfirină), factorii stresanți, paraziții intestinali, ulcere intestinale, colicele renale, neurastenia, isteria etc.

Ocluziile colonului

Ocluziile colonului sînt relativ bine tolerate grație, pe de o parte, capacității colonului de a se destinde și, pe de altă parte, cantității mai reduse de conținut intraluminal care se acumulează deasupra obstacolului (500 ml pe zi).

În această formă de ocluzie, digestia și absorbția sînt perturbate într-o măsură mult mai redusă. Cînd valvula ileocecală nu se poate opune gradientului de presiune creat de acumularea chilului, se produce treptat și distensia intestinului subțire, cu tulburările consecutive de digestie și absorbție.

Constipația

Tulburarea mecanismelor de coordonare a motilității colonului se manifestă prin constipație. Constipația se caracterizează prin eliminarea întîrziată a conținutului colic prin insuficienta evacuare a materiilor fecale din porțiunea sigmoidorectală. Evacuarea materiilor fecale se face sau la intervale ce depășesc limitele fiziologice (în general peste 48 de ore), sau prin evacuări zilnice fracționate și insuficiente. La acestea se adaugă sindromul coprologic caracterizat prin materii fecale uscate, de culoare brun-închis și reacție alcalină. Examenul microscopic evidențiază digestia completă uneori și a resturilor alimentare, iar cel radiologic stări atono-spastice la nivelul diferitelor segmente ale colonului.

Etiologia constipației este complexă (fig. 41.32). Ea poate fi consecința unuia sau mai multor factori asociați ce influențează mișcările peristaltice și progresiunea conținutului prin intestinul gros. De asemenea ea poate fi consecința tulburării funcției segmentului sigmoidorectal al tubului digestiv.

Întîrzierile în tranzit sînt provocate de:

— cauze mecanice: ptoza colică, fixarea prin periviscerită pericolică, perisigmoidită retractilă, megadolicocolon, stricturi cicatriciale postoperatorii, stricturi tumorale, diverticuloze (fig. 41.33);

— alimentația îndelungată săracă în reziduuri, adică săracă în celuloză nedigerabilă: cură de slăbire, alimentație nerațională, ingerarea de alimente rafinate, lipsite de reziduuri sau de alimente bogate în taninuri, cu rol absorbant și astringent etc.;

— sedentarism ;

— cauze nervoase : reflexe viscerocviscerale (boala ulceroasă, suferințe genitale, colecistopatii, apendicită cronică), tulburări hormonale, intoxicații (plumb, opiu, morfină, nicotină etc.).

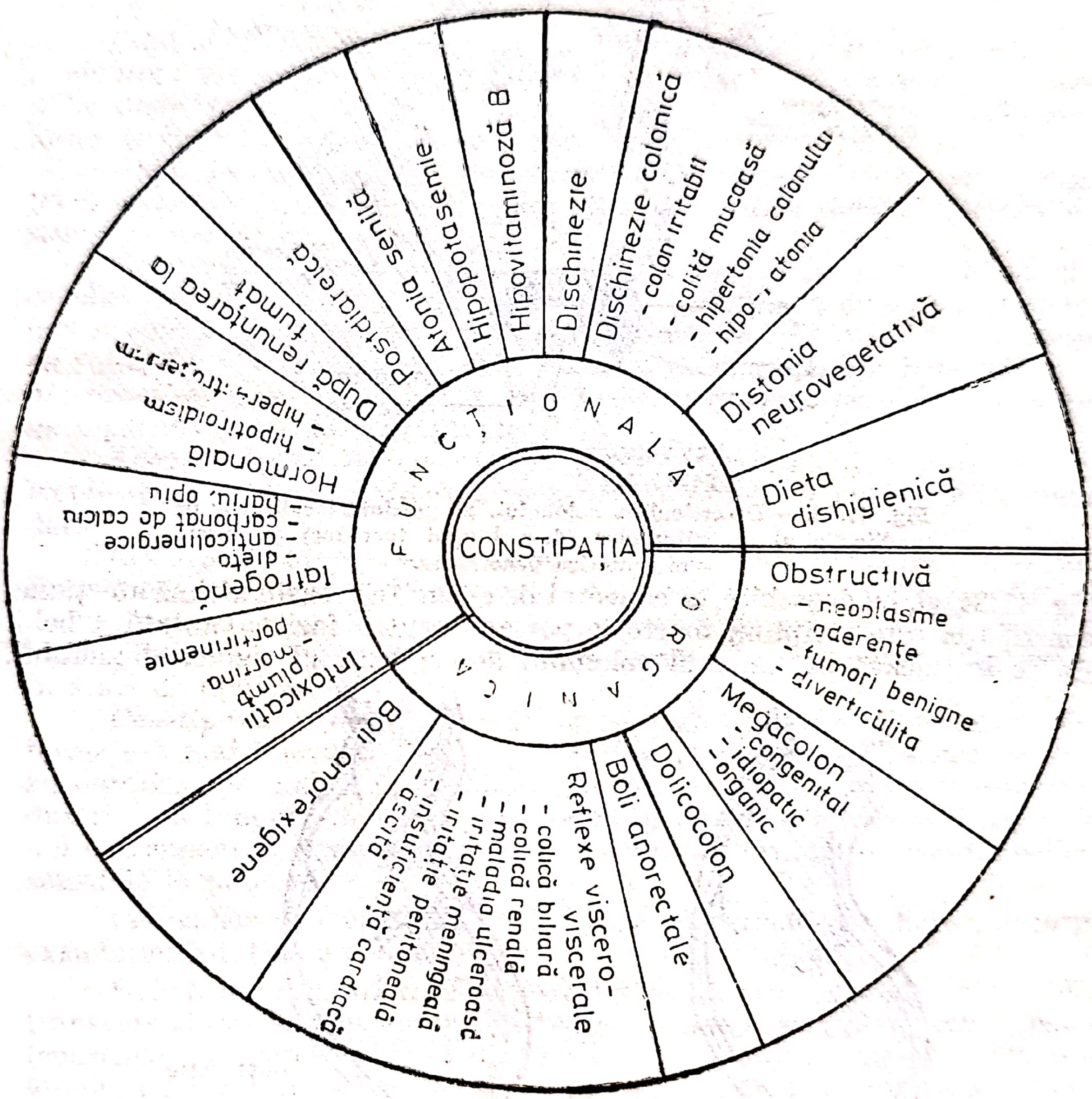

CONSTIPAȚIA
FUNCȚIONALĂ
ORGANICĂ
Dischinezie
Dischinezie colonică
- colon iritabil
- colită mucoasă
- hipertonia colonului
- hipo-, atonia
Distonia neurovegetativă
Dieta dishigienică
Obstructivă
- neoplasme
- aderențe
- tumori benigne
- diverticulita
Megacolon
- congenital
- idiopatic
- organic
Dolicocolon
Boli anorectale
Reflexe viscero-viscerale
- colică biliară
- colică renală
- maladia ulceroasă
- iritație meningeală
- iritație peritoneală
- insuficiența cardiacă
- ascita
Boli anorexigene
Intoxicații
- plumb
- morfina
- porfirinemie
Iatrogenă
- dieta
- anticolinergice
- carbonat de calciu
- bariu, opiu
Hormonală
- hipotiroidism
- hiperparatiroidism
După renunțarea la fumat
Postdiareică
Atonia senilă
Hipopotasemie
Hipovitaminoză B

Fig. 41.32. — Etiopatogenia constipației.

În raport cu circumstanțele patologice se produce constipație simptomatică (funcțională) sau organică.

Constipația simptomatică (funcțională) este întîlnită în deshidratări (vărsături, transpirații abundente, stări febrile etc.), în alimentațiile neobișnuite și unilaterale (cura de slăbire), în intoxicații (plumb, opiu, morfină), în colicile abdominale dureroase (renale, veziculare), în parezele intestinale, în apendicita cronică, în colecistopatii, suferințe anale, leziuni ale sistemului central nervos, boala ulceroasă etc.

Constipația organică este condiționată de o jenă mecanică intra- sau extracolică, de modificări de volum și lungime ale intestinului gros (stenoze cicatriceale, pericolită, perisigmoidită), afecţiuni genitale la femei (fibrom uterin, chist de ovar voluminos, perimetrite), dolicomegacolon (fig. 41.34) şi, cu deosebire, în cancerul de colon. În această ultimă afecţiune, constipaţia este simptom foarte important pentru faza avansată a bolii. Ea se instalează în cancerul colonului descendent, al sigmei şi rectului.

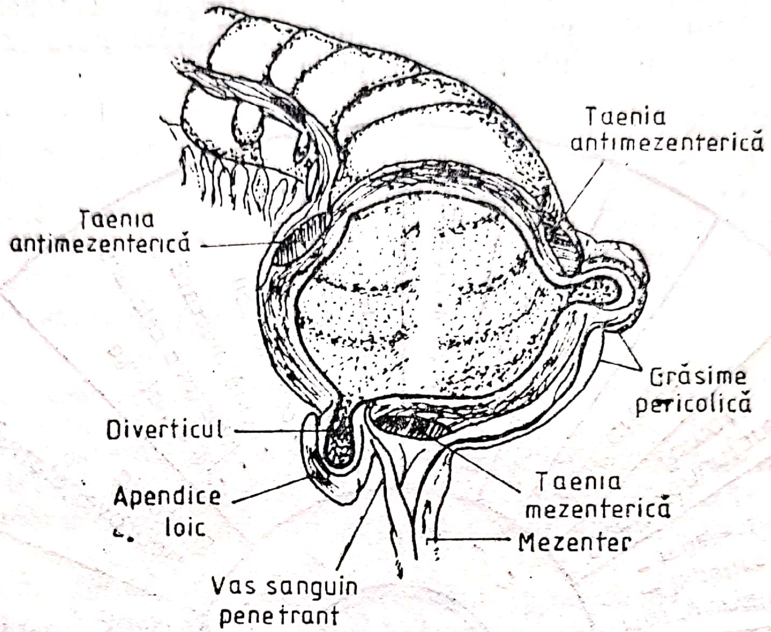
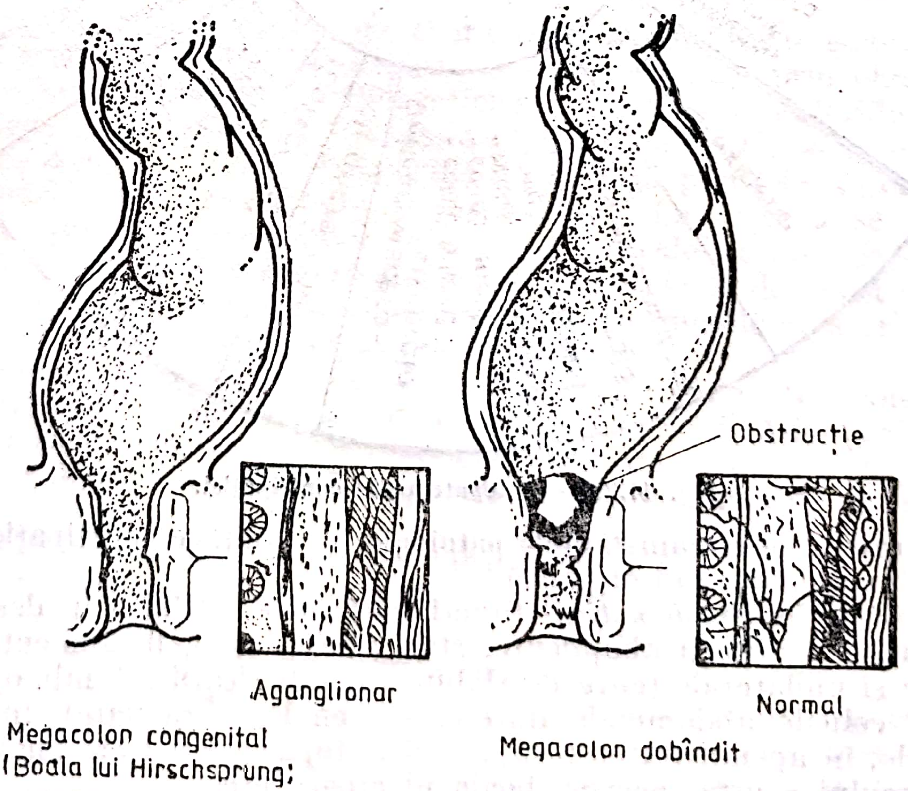

Taenia antimezenterică
Taenia antimezenterică
Grăsime pericolică
Diverticul
Apendice epiploic
Taenia mezenterică
Mezenter
Vas sanguin penetrant

Fig. 41.33. — **Diverticuloza colonului. Se prezintă localizările de predilecţie al diverticulelor (de-a lungul taeri-lor) şi vasele mezenterice penetrante.**


Obstrucţie
Aganglionar
Normal

Megacolon congenital (Boala lui Hirschsprung)

Megacolon dobîndit

Fig. 41.34. — **Megacolon. La stînga se poate urmări forma congenitală (maladia lui Hirschprung) cu obstrucţia funcţională distală aganglionară.**

După aspectul şi cantitatea materiilor fecale, se disting:
— constipaţiile acumulative, emisiuni zilnice dar foarte reduse de materii fecale;
— constipaţii fragmentare; evacuarea unor fragmente mici de materii fecale mici;
— constipaţii cu „reziduuri multiple"; alimentaţie bogată în reziduuri — celuloză.

Cînd suferinţa se manifestă prin întîrziere de evacuare a colonului şi sindrom coprologic, fără manifestări subiective, se vorbeşte de *constipaţie compensată*; cînd se supraadaugă suferinţe obiective şi subiective locale şi generale se vorbeşte de *constipaţie decompensată*.

După localizarea stărilor atonospastice caracteristice, se diferenţiază următoarele **forme particulare de constipaţie**: dreaptă, transversă, stîngă şi rectală.

Constipaţia dreaptă apare în afecţiuni ale colonului ascendent şi a cecului. În această formă de constipaţie, tulburarea dinamică predominantă constă în staza stercorală prin atonie cu dilataţie. Ea evoluează cu tulburări mai pronunţate de alterare a stării generale; local afectarea mucoasei produce colită, iar cea a seroasei pericolice, pericolită cu dureri în hipocondrul şi flancul drept.

Această formă de constipaţie poate alterna cu debacluri diareice. Explicaţia: constipaţia dreaptă se asociază rapid cu enterocolită secundară.

Constipaţia transversă, localizată în colonul transvers, este mai rară. Funcţional, constipaţia transversă este predominent de tip spastic. Ea se întîlneşte frecvent la persoane hiperemotive (femei) cu ptoză viscerală, la longilini, astenici etc. şi se accentuează prin surmenaj fizic şi intelectual în stări de epuizare etc.

Constipaţia stîngă localizată la nivelul colonului descendent, este forma cea mai frecventă. În această formă, predomină întîrzierea de tranzit datorită spasmului. Ea se manifestă prin dificultate în actul defecaţiei, dureri de-a lungul colonului, jenă anală la emisia schibalelor dure. Colonul descendent şi sigmoidian sînt contracturate formînd o „coardă colică" sensibilă la palpare.

Perioadele de constipaţie pot alterna cu perioade de diaree, datorită exsudaţiei iritative a colonului.

Există împrejurări care se caracterizează prin existenţa unui colon transvers şi descendent spastic în timp ce colonul ascendent este hipoton (constipaţie spastică). Există de asemenea împrejurări caracterizate prin atonie, cu încetinirea tranzitului în colonul terminal (constipaţie proctogenă); atonia este condiţionată de tulburarea reflexului de defecaţie, care porneşte de la peretele rectal şi trece prin filetele senzitive ale nervului ruşinos. Lipsa reflexului de defecaţie în momentul intrării materiilor fecale în ampula rectală are drept consecinţă umplerea maximă a acesteia. Reflexul de defecaţie poate fi inhibat prin abţineri repetate de la defecaţie de circumstanţe social-ocupaţionale, de teama durerii (fisuri anale), de afecţiunile medulare joase sau prin aplicarea de clisme mari ce destind foarte mult rectul.

Constipaţia rectală, dischinetică, este rezultatul insuficienţei de eliminare a materiilor fecale, fără întîrzieri de tranzit în restul colonului.

Rectul își pierde sensibilitatea, reflexul de evacuare este inhibat ca urmare a reținerilor repetate, a sedentarismului sau prin procese inflamatoare anale și perianale.

Această formă de constipație poate fi întîlnită la persoanele debile, în vîrstă, la grav bolnavi care „zac la pat”, în suferințele uteroanexiale, la copii etc. În toate aceste împrejurări, prin acumulare de materii fecale, rectul se destinde.

Colonul iritabil

Este un sindrom determinat, în absența unor leziuni parietale, de tulburări funcționale motorii și mucosecretorii ale intestinului gros. Aceste tulburări, nespecifice, de cauze variate, au fost cunoscute sub denumirea de colopatie mucomembranoasă, datorită unei particularități coprologice: eliminarea excesivă de mucus, uneori conglomerat sub formă de pseudomembrane.

Colonul iritabil apare:

— cel mai frecvent, sub formă de dischinezii colice, în cadrul unei nevroze vegetativ-digestive sau prin mecanism reflex, în afecțiunile abdominale (ginecopatii, periviscerite, colecistopatii, apendicite cronice etc.), în endocrinopatii (disfuncții ovariene, hipoparatiroidism, hipocalcemie etc.);
— după abuzuri de purgative drastice sau de clisme evacuatoare;
— în carența dizaharidazică și îndeosebi în cea lactazică;
— în alergia alimentară digestivă, prin componentă spastică și prin hipersecreție de mucus, rezultate dintr-un conflict antigen-anticorp la nivelul mucoasei colice.

La cei mai mulți bolnavi, sindromul de colon iritabil este condiționat de mai mulți factori. În acest cadru, un rol revenind dezechilibrului neurovegetativ, excitabilității psihice exagerate și stărilor de anxietate sau depresie induse de traumele psihice sau suprasolicitări.

FORMAREA MATERIILOR FECALE

Sediul de formare a materiilor fecale este intestinul gros, adică segmentul tubului digestiv care se întinde de la valvula ileo-cecală la rect.

Funcțiile colonului, deși puține, sînt importante: în afara rolului absorbtiv limitat, în colon se formează temporar, alimente neasimilate și produși neabsorbiți, aduși de chilul intestinal. Tot aici se absoarbe apa din lumen (deci o conservă pentru organism) pe baza diferenței de presiune osmotică între cele două versante ale peretelui intestinului gros.

În plus, colonul este incubatorul florei saprofite care, pe de o parte participă la finisarea digestiei intraluminale * și la sinteza unor factori biotrofici esențiali. Pe de altă parte, ea participă la sinteza unor factori toxici care, pe calea venei porte, sînt transportați la ficat, unde sînt detoxificați, sau sînt eliminați odată cu materiile fecale.

Capacitatea de depozitare temporară a produșilor alimentari neasimilabili ajunși în colon și acțiunea florei microbiene asupra produșilor depozitați reprezintă factori principali care participă la formarea materiilor fecale. Resorbţia apei, împreună cu tonusul, reprezintă factorii care contribuie la modelarea lor, iar peristaltismul factorul care favorizează propulsia bolului fecal spre ampula rectală. Aici se termină reglarea vegetativă a digestiei şi începe ultima etapă voluntară, defecaţia.

---

* La omul normal flora saprofită îndeplinește aproximativ 10% din travaliul digestiv.

În compoziţia materiilor fecale aproximativ 35% sînt alcătuite din microorganisme moarte sau vii ale intestinului gros şi 65% din apă. Fecalele mai conţin un procentaj redus de grăsimi de origine aparent endogenă, un număr de substanţe care conţin azot (componentele proteice şi neproteice ale microorganismelor), enzimele digestive aduse din intestinul subţire în colon, mucus, celule epiteliale descuamate din pereţii tractului digestiv şi unii produşi azotaţi (care au reuşit să scape de digestie şi absorbţie), plus celuloză, fosfaţi, săruri de calciu, magneziu, fier etc. Asupra acestor substanţe aflate în colon acţionează flora bacteriană colică formată din Escherichia coli şi anaerobi propriu-zişi, Aerobacter aerogenes, bacili anaerobi propriu-zişi, anaerobi de tipul Clostridium welchii, coci de diverse tipuri şi diferiţi bacili lactici, inclusiv Lactobacilus bifidus.

Funcţional, colonul poate fi înpărţit în două segmente, primul proximal şi al doilea distal.

Jumătatea proximală are o activitate oarecum asemănătoare celei a intestinului subţire. Funcţia de absorbţie pentru această jumătate se exercită în special asupra apei şi, într-o măsură mai redusă, asupra unor electroliţi (clor, sodiu, fier etc.), vitamine şi aminoacizi. Prin mucoasa colică nu se absorb glucide, lipide sau proteine.

Ea nu secretă enzime, ci un mucus cu reacţie alcalină (pH ajunge pînă la 8). Acesta are rol de lubrefiant al mucoasei, de liant al bolului fecal şi de tampon pentru neutralizarea acizilor organici sintetizaţi local prin acţiunea florei microbiene asupra resturilor ajunse în colon.

Secreţia mucusului este stimulată de contactul celulelor mucoase cu conţinutul intestinal. Se descrie şi o stimulare a secreţiei de mucus prin reflexe locale mediate de nervii splanhici şi pelvieni; inervaţia simpatică ar avea un rol inhibitor.

Prin valvula ileocecală trece, în jumătatea proximală a colonului, chilul intestinal izoton, a cărui compoziţie cuprinde apă, substanţe care nu au putut fi asimilate şi, uneori, produşi finali de digestie care nu au fost absorbiţi.

Motilitatea relativ lentă a colonului proximal, care favorizează absorbţia apei, pare a fi corelată cu dezvoltarea mai redusă a plexului mienteric şi cu insuficienţa relativă a inervaţiei extrinseci provenite din vag.

Jumătatea distală a colonului, cu plexul mienteric mai dezvoltat şi stimulată de nervul pelvin, serveşte ca rezervor pentru conţinutul intestinal semisolid; funcţia de rezervor se realizează prin dimensionarea, distensibilitatea şi mobilitatea lentă a colonului.

În timpul traversării prin colon, din conţinutul intestinal semilichid este absorbită progresiv apa, în aşa fel încît din cei 300—500 ml/zi chil semilichid care a traversat valvula ileocecală rezultă, pînă în final, aproximativ 150 g materii fecale semisolide în 24 ore.

Funcția florei microbiene colice

Asupra substanțelor din colon acționează flora bacteriană colonică. Prin enzimele pe care ea le produce, flora exercită efecte multiple, unele utile pentru organism: sinteze de vitamina K, acid folic, vitamina B_{12}, biotină, acid nicotinic, riboflavină, acid pantotenic și paraminohipuric. Unele din aceste substanțe (cu excepția vit. B_{12}) sînt absorbite în colon, altele sînt utilizate de microorganisme. În plus, sub influența bacteriilor, pigmenții biliari (bilirubina și biliverdina) sînt transformați în stercobilinogen și stercobilină care dau culoare materiilor fecale.

Flora bacteriană colică realizează două importante funcții și anume fermentația și putrefacția.

Procesele de fermentație se desfășoară în jumătatea proximală a colonului sub acțiunea unor bacterii aerobe (B. coli, Lactobacilus, Aerobacter aerogenes etc.) și contribuie la degradarea glucidelor nedigerate. Sub acțiunea florei colice de fermentație se produce nu numai scindarea polizaharidelor celulozei, hemicelulozei în monozaharide, dar și degradarea anaerobă a monozaharidelor pînă la acid lactic, acid acetic. Aceste substanțe determină, pe de o parte, reacția materiilor fecale (pH = 7) și, pe de altă parte, eliberarea unei cantități apreciabile de gaze ca CO_2, CH_4, SH_4 etc. În mod normal, la om, în colon, polizaharidele vegetale nu sînt degradate. Ele constituie un reziduu cu rol în declanșarea peristaltismului intestinal.

Procesele de putrefacție se realizează prin flora anaerobă. Ele contribuie la scindarea proteinelor nedigerate în aminoacizi, urmată de decarboxilarea și dezaminarea acestora. Prin decarboxilare rezultă o serie de amine biogene de arginină și ornitină — putrescina). Prin dezaminare rezultă fenol din tirozină, din triptofan scatol și indol etc.; rezultă de asemenea acizi organici de tipul acidului benzoic, din fenilamină.

Toate substanțele rezultate din decarboxilare și dezaminare sînt foarte toxice.

În condițiile normale, mucoasa colică este puțin permeabilă pentru ele. Unele cantități reduse se absorb și ajung pe calea venei porte la celulele hepatice, unde, prin procese de oxidoreducere și conjugare cu glicocol, acid sulfuric, glutamină, sînt transformate în compuși netoxici și apoi eliminați prin urină. De exemplu, acidul benzoic, conjugat cu glicocolul formează acidul hipuric, crezolul și indolul, conjugați cu acidul sulfuric, formează sulfoconjugați netoxici; scatolul și indolul sînt transformați de ficat în indoxil, care, combinat cu acidul sulfuric și potasiul, formează indicanul (indoxilsulfat de potasiu).

FLORA MICROBIANĂ INTESTINALĂ

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE

La naștere, intestinul subțire este steril; după 24 ore începe contaminarea lui cu diverși germeni aerobi mai ales lactobacili, escherichia coli, enterococi, în cea mai mare parte provenind din lapte, precum și din surse locale (de la nivelul mamelonului). După cîteva zile, se adaugă germenii anaerobi (de exemplu Escherichia welchii) pentru ca apoi să se completeze. În funcţie de tipul de alimentaţie, flora devine foarte abundentă, pentru ca apoi să se menţină în cadrul unui echilibru ecologic, tot restul vieţii.

Tubajul enteric prelungit şi protejat împotriva contaminării bucofaringiene, efectuat la oamenii sănătoşi, a evidenţiat în 84% din cazuri o microfloră relativ săracă ($10^{1,5}$—10^5 germeni vizibili/ml), dar caracteristică. Aceasta este formată din germeni gram pozitivi, streptococi viridans, stafilococi, lactobacili, fungi — toţi anaerobi facultativi. Absenţa coliformilor şi a anaerobilor obligatorii permite deosebirea tranşantă de flora colonului. Aceiaşi tehnică a evidenţiat şi înmulţirea postprandială a germenilor din intestinul subţire. Faptul că în cavitatea bucală se găsesc numeroşi germeni gram pozitivi şi chiar anaerobi obligatorii, care nu se găsesc în intestinul subţire, a dus la concluzia că flora intestinului subţire presupune o anumită selectivitate; implantarea germenilor în mucoasa enterică (aşa cum au dovedit-o culturile diferenţiate) arată că ei nu sînt doar în trecere prin intestinul subţire.

Flora ileonului distal prezintă anumite particularităţi: este ceva mai abundentă (10^{11}/ml) şi conţine deseori germeni gram negativi cu prevalenţă şi coliformi, frecvenţi enterococi şi anaerobi obligatorii (lactobacili şi mai ales Bacterioides). În vecinătatea valvulei ileocecale variaţiile sînt şi mai mari: flora, mult mai numeroasă (10^{27}/ml), este formată în majoritate (99%) din anaerobi obligatorii ai colonului.

S-a ajuns la concluzia că, în condiţii normale, microflora intestinului este expresia unui echilibru dinamic între aportul de germeni din orofaringe sau cec şi factorii capabili să-i limiteze sau selecteze: acţiunea sfincterelor, salivei, sucului gastric acid, enzimelor proteolitice, sărurilor biliare, mucusului enteric. La acestea se adaugă mecanisme bactericide intrinsece ale intestinului subţire, capabile să stăvilească ascensiunea bacteriilor din cec.

La adult, datorită, în special, contractului cu diverse alimente, flora intestinală devine extrem de abundentă şi complexă; între diversele ecosisteme se stabileşte un adevărat echilibru, valabil de la un segment la altul, al tractului digestiv. În plus, lumenul tubului digestiv poate deveni gazdă a unor paraziţi, fungi, virusuri şi alte numeroase structuri cu proprietăţi antigenice sau substanţe chimice de origină alimentară şi extraalimentară cu rol de haptenă etc.

De reţinut că:

— densitatea bacteriană de-a lungul tubului digestiv este proporţională cu pH intraluminal, iar ascensiunea ei proximală este dependentă de integritatea valvulei ileocecale şi de motilitatea normală a colonului;

— contaminarea descendentă a intestinului subţire este limitată de pH acid al sucului gastric, iar cea ascendentă din colon, de peristaltismul intestinului subţire;

— acizii biliari conjugaţi inhibă proliferarea germenilor anaerobi;

— IgA secretori pot aglutina bacteriile, împiedicînd formarea de colonii şi fixarea lor pe peretele intestinului;

— proliferarea bacteriană mai este influenţată de diversele interacţiuni bacteriene (concurenţa pentru hrană, modificarea potenţialului de oxidoreducere, sinteza unor factori de creştere, transferul de rezistenţă la antibiotice, de apariţia unor specii sau variante microbiene noi, unele producătoare de exotoxine, cu influenţe nocive pentru gazdă, diarei acute cu pierderi masive de apă (deshidratări) şi electroliţi, aşa cum se întîmplă în holeră cu bacterii coliforme etc.

Echilibrul între ecosisteme şi, în cadrul aceluiaşi ecosistem, între diverse specii, conferă florei intestinale (absentă la animalele *germ-free*) funcţii importante pentru gazdă : apărare imună şi digestie.

Apărare imună. Flora modifică mucoasa intestinală, pe de o parte, prin apariţia în lamina proprie a numeroase infiltrate celulare (limfocite, plasmocite, macrofage etc.) care formează ţesutul limfoid cu rol protector major, şi, pe de altă parte, prin turtirea şi îngroşarea vilozităţilor intestinale care reprezintă o adevărată „inflamaţie fiziologică" de asemenea cu rol de protecţie.

Digestie. Flora modifică componentele alimentare, acizii biliari şi structura unor medicamente. Astfel diferite microorganisme intervin în digestia glucidelor, proteinelor, bilei.

Acţiuni asupra glucidelor. Flora intervine în clivarea dizaharidelor (neabsorbite de mucoasa intestinală) în monozaharide. Acestea sînt degradate ulterior în diverşi acizi organici (lactic, piruvic, acetic) utilizaţi pentru necesităţile proprii.

În cantităţi mari, acizii organici rezultaţi din clivarea monozaharidelor, provocînd leziuni ale vilozităţilor intestinale, generează un deficit al dizaharidelor din „marginea în perie" a enterocitelor. Pe de altă parte, din degradarea monozaharidelor rezultă gaze (CO_2, H_2), provenite în special din stachioze şi rafinoză, conţinute în fasolea albă ingerată.

În jumătatea proximală a colonului, prin acţiunea unor bacterii anaerobe (E. coli, lactobacillus, Aerobacter aerogenes) care contribuie la degradarea glucidelor, nedigerate, se desfăşoară *procesele de fermentaţie*. Mai exact, sub acţiunea florei de fermentaţie se desfăşoară nu numai scindarea polizaharidelor celulozei, hemicelulozei în monozaharide, dar şi degradarea anaerobă a monozaharidelor pînă la acid lactic sau acid acetic. Aceasta determină pe de o parte, reacţia acidă a materiilor fecale, şi, pe de altă parte, eliminarea unor cantităţi apreciabile de gaze (CO_2, CH_4, NH_3 etc.).

De reţinut că, în mod normal, la om, polizaharidele vegetale din colon nu sînt digerate. Ele constituie un reziduu cu rol în stimularea peristaltismului intestinal.

Insuficienţa colonică globală poate să apară după colectomie sau ileostomie, reflectîndu-se în materiile fecale prin abundenţa reziduurilor celulozice, a amidonului (amiloree) şi a fibrelor musculare (creatoree).

Acţiuni asupra proteinelor. Flora intestinală anaerobă, acţionînd asupra proteinelor nedigerate, generează *procese de putrefacţie*. Mai exact, flora contribuie la scindarea proteinelor nedigerate în aminoacizi, urmată de decarboxilarea şi dezaminarea acestora.

Prin decarboxilare rezultă o serie de amine biologice (din histidină-histamină, din tirozină-tiramină, din lizină-cadaverină, din ornitină-putrescină etc.); prin dezaminare rezultă fenol, din triptofan-scatol şi indol etc.

Acţiunea florei anaerobe asupra produselor de digestie proteică din intestin se produce prin transformarea ureei şi dezaminarea unor aminoacizi în amoniac care ajunge la ficat unde este metabolizat *. La bolnavii cu insuficiență hepatică, incapacitatea de metabolizare a amoniacului poate avea consecințe nefaste; la cei cu șunturi portocave (medicale, în ciroze) sau chirurgicale, amoniacul poate trece direct în circulația sistemică, toate substanțele rezultate din decarboxilare și dezaminare sub acțiunea florei microbiene, sînt toxice.

La omul normal, mucoasa colonică este puțin permeabilă pentru ele; unele cantități reduse se resorb și ajung pe calea venei porte la ficat, unde, prin procese de oxidoreducere și conjugare cu glicocol, acid sulfuric, glutamină etc., sînt transformați în produși netoxici și apoi eliminați în urină. De exemplu, acidul benzoic conjugat cu glicocolul, formează acid hipuric, crezol și indol, iar aceștia, conjugați cu acid sulfuric, formează sulfoconjugați netoxici; scatolul și indolul sînt transformați de ficat în indoxil, care, combinat cu acidul sulfuric și potasiu, formează indicanul (indoxil sulfat de potasiu).

Acțiuni asupra lipidelor. Cu ajutorul lipazelor bacteriene, germenii hidrolizează trigliceridele alimentare neresorbite, eliberînd acizii grași cu lanțuri scurte (propionic, butiric). În plus, aceleași lipaze, pornind de la acetat, contribuie la sinteza de acizi grași hidrolizați sau cu ramificatii, nesintetizabili de celule umane;

Acțiuni asupra vitaminelor. Bacteriile intestinale reprezintă principala sursă de vitamina K pentru organism; ele sintetizează vitamina K.

Acțiuni asupra acizilor biliari. Datorită unei hidrolaze bacteriene și a 7-alfa-dehidroxilazei produsă de bacterioides, clostridii și streptococus fecalis:

— se deconjugă acizii biliari primari (colic și dezoxicolic) în acizi biliari secundari (litocolic și dezoxicolic);

— se hidrolizează parte din bilirubină conjugată în bilirubină liberă; cea mai mare parte fiind redusă la bilirinogen, intră în circulația enterohepatică, iar restul este transformat în stercobilinogen.

Acțiuni asupra medicamentelor. Flora desface salazopirina — sulfosalazina (care, în proporție de 90%, ajunge nemodificată în colon) în sulfopiridină și 5-aminosalicilat, componenta activă care influențează mucoasa inflamată.

Cloramfenicolul, după resorbție, ajunge la ficat, unde este conjugat și apoi eliminat prin bilă ca produs inactiv. Acesta, eliminat cu bila în intestin, sub influența bacteriilor, redevine activ (procesul se repetă în mai multe cicluri enterohepatice).

Flora hidrolizează glicozizi antrachinonici din unele laxative; glicanul rezultat reprezintă componenta activă care excită plexul mienteric.

Flora inactivează prin decarboxilare, L-Dopa administrată per oral.

FIZIOPATOLOGIA DISBACTERIOZELOR

Mecanisme fiziopatologice

Cauzele disbacteriozelor (acute sau cronice) se referă, pe de o parte, la modificările cantitative și/sau calitative ale florei bacteriene intestinale (jejunoileale) și, pe de altă parte, la modificarea raportului dintre flora de fermentație și cea de putrefacție din colon (modificări calitative).

---

* 40% din ureea produsă de ficat este degradată de ureazele bacteriilor colonice.

Modificările cantitative. Proliferarea bacteriilor peste limitele fiziologice și modificarea patogenității lor sînt generate de staza conținutului (sindromul de ansă oarbă), asociată cu hipo- sau aclorhidrie, care permite invadarea microbiană descendentă din orofaringe sau prin administrare neadecvată de antibiotice cu spectru larg (tetraciclină, clindamicină, cloramfenicol etc.).

În alte condiții, intestinul subțire poate fi invadat de o floră similară cu cea din colon (în special anaerobi), care, la acest nivel, este saprofită.

Sindromul de „ansă oarbă" ocupă un loc aparte de suprapopulare microbiană, localizată la anumite zone ale intestinului. Este vorba de o stază segmentară, de cauze care țin de peretele intestinului și cauze extraintestinale.

Cauzele care țin de *peretele intestinal* sînt: diverticuloze (cele mai frecvente), micșorarea lumenului în anumite zone (boala Crohn, fibroze parietale etc.), diminuarea peristalticii în anumite segmente ale intestinului, reducerea absorbției intestinale, anumite intervenții chirurgicale (rezecții intestinale — sindrom de intestin scurt — rezecții tip Reicher-Polya, sindrom de ansă aferentă, rezecții cecale cu excluderea valvulei Bauhin).

Dintre *cauzele extraintestinale* de menționat în primul rînd procesele de fibroză peritoneală, periviscerita cu tracțiuni de ansă intestinală, compresiuni diverse pe intestin. Toate aceste condiții generează stază segmentară, care, la rîndul ei, favorizează proliferarea excesivă a diverselor tipuri de germeni microbieni, și/sau creșterea patogenității lor, caracteristice sindromului de ansă oarbă (*blind loop syndrome*). Este vorba de o afecțiune caracterizată prin asocierea uneori a unei anemii megaloblastice, generată de malabsorbția Vit. B_{12}.

Dispozitivele anatomice „oarbe" și numeroasele „montaje" realizate de chirurgia gastrică-intestinală, favorizează staza și proliferarea microbiană: anastomozele latero-laterale ileo-cecale, ileo colice latero-laterale sau termino-termale, sînt responsabilele principale ale formării chirurgicale de „anse oarbe".

La acestea se adaugă diverticulii multipli ai jejunului și ileonului (mult timp asimptomatici), stenozele congenitale sau dobîndite (realizează pungi de stază „în amonte" de stenoză), fistulele digestive (permit recircularea permanentă a conținutului intestinal) sau oricare altă boală altereazǎ peristaltismul intestinal. Este vorba de o gamă foarte largă de circumstanțe care, pe de o parte, deviază traseul normal al alimentelor, iar, pe de altă parte, favorizează atît staza cît și recirculația permanentă a conținutului intestinal ce însămînțează cu floră colonică ansa oarbă. Se ajunge, mai devreme sau mai tîrziu, la tulburări de digestie intraluminală și malabsorbție secundară, predominant a grăsimilor și a unor factori, care intervin în sinteza acizilor nucleici (Vit. B_{12} și acidul folic).

Modificări calitative. În colon, flora de putrefacție și cea de fermentație se găsesc în echilibru; exacerbarea uneia se însoțește de inhibiția celeilalte, producînd *colita* (dispepsia) de fermentație, respectiv de putrefacție.

Cauzele exacerbării proceselor de fermentație sînt reprezentate de: aportul excesiv de făinoase, dulciuri, de alimente bogate în celuloză care nu pot fi complet digerate în intestinul subțire, achilia gastrică și clorhidria care accelerează peristaltismul intestinal și inflamațiile intestinale cu alterarea dizaharidazelor.

Cauzele exacerbării proceselor de putrefacție sînt : prezența în colon a unor cantități crescute de albumină, nedigerate sau neabsorbite, precum și de prezența unui conținut endointestinal de exsudație, bogat în albumine.

Se distinge o formă primară a colitelor (dispepsiilor) de putrefacție, condiționată de prezența unor cantități mari de proteine nedigerate în cec care permit proliferarea bacililor proteus, etc. Rezultatul exacerbării florei de putrefacție este producerea în exces de hidrogen sulfurat, metilmercaptan etc. și de amine iritante pentru mucoasa colică. Rezultatul : diaree de putrefacție.

Forma secundară a colitei (diareei) de putrefacție se întîlnește la bolnavii de tuberculoză ileocecală, cancer cecal sau stază cecală, cu exsudație crescută de albumine, secreții purulente, sînge (hemoragii digestive intraluminale etc.).

Absorbția unor cantități crescute de substanțe toxice rezultă din exacerbarea proceselor de putrefacție și, pe fondul unei capacități hepatice reduse de a le conjuga și detoxifica, provoacă *autointoxicația intestinală*.

Modificări cantitative prin hipoproliferare. Funcția digestivă și capacitatea de sinteză a unor factori biotrofici esențiali, pe care o are flora saprofită, sînt deprimate în timpul antibioterapiei orale.

Infecția colică după colectomie se manifestă prin : abundența, în materiile fecale, a resturilor alimentare nedigerate prin deficitul enzimelor bacteriene de la acest nivel :

— reducerea proceselor de fermentație și putrefacție (care se manifestă prin diminuarea gazelor și a produșilor de putrefacție) ;

— deficitul metabolizării pigmenților biliari ; deficitul împiedică transformarea bilirubinei în stercobilinogen. În aceste condiții, scaunele devin lipsite de miros, au culoare bilirubinică sau biliverdinică (dacă nu a avut loc oxidarea) ;

— scăderea masei de bacterii și a biosintezelor de riboflavină și vitamina K.

În asemenea situații, intestinul subțire este solicitat prin multiple reacții adaptative, inclusiv colonizarea bacteriană simbiotică, fără a reuși însă să compenseze funcțiile colonului, rezecat chirurgical.

Consecințe ale disbacteriozelor

Consecințe ale modificărilor funcționalității digestive ale florei intestinale ca umare a proliferării ei anormale :

— tulbură funcția ileonului de a absorbi vitamina B_{12}, căci Proteus și Pseudomonas pyocyanae sînt capabile de a desface vitamina B_{12} din complexul vit. B_{12} + factor intrinsec ; adesea deficitul absorbției vitaminei B_{12} coexistă cu sporirea cantității de acid folic, produs de bacterii și absorbit de intestin ;

— rar, apar leziuni ale mucoasei însoțite de activități enzimatice deficitare de la nivelul „margini în perie” și în primul rînd de scăderea activității lactazei, atribuită de unii acțiunii proteazelor bacteriene ;

— permite suprainfectarea cu germeni care în mod normal nu trăiesc în intestin (de exemplu infecția cu stafilococi, posibilă preferențial în condiții de disbacteriaze, produce enterocolita membranoasă);
— deconjugă sărurile biliare (în special genul Bacteroides); sărurile biliare deconjugate, puțin solubile, sînt, pe de o parte, incapabile de a forma micelii absorbabile (și de aici steatoreea) și, pe de altă parte, citotoxice (de aici atrofia mucoasei intestinale). Unii atribuie maldigestia grăsimilor și steatoreea, din sprue tropical, deconjugării sărurilor biliare de către flora microbiană; alții o atribuie insuficienței de sinteză a sărurilor biliare, ca urmare a deficitului de absorbție a lor în intestin;
— consumă aminoacizii digerați, producînd sindrom de carență proteică.

Consecințe ale modificărilor apărării imune a florei. În aceste condiții se pot produce leziuni inflamatorii, ulcerații și hipersecreție de mucus care interferează cu transportul substanțelor absorbabile prin mucoasa absorbtivă.

În cazul cînd leziunile inflamatoare, hipersecreția de mucus etc., interesează numai intestinul subțire, este vorba de *enterite*. Acestea sînt inflamații catarale ale mucoasei intestinului subțire produse de/sau producînd disbacterioze, care se însoțesc de colici și de eliminare de mucozități odată cu materiile fecale.

Dacă fenomenele inflamatorii se extind și la colon, este vorba de *enterocolite*.

După evoluție, acestea pot fi acute sau cronice:

— enterocolita acută este provocată de factorii infecțioși: proteus, piocianic, enterococ, stafilococ alb și contaminate, care conțin toxine microbiene. Tot aici se încadrează enterocolitele acute produse de factori chimici care apar în urma intoxicațiilor profesionale sau accidentale (cu arsen, mercur, fosfor, uleiuri eterice etc.), în urma administrării unor produse medicamentoase (purgative drastice, laxative, salicilat, sulfamide, antibiotice etc.), a ingerării de alimente reci sau calde, de băuturi fermentate etc. care, accelerînd tranzitul intestinal, produc diaree;
— enterocolitele cronice pot fi primitive sau secundare. Ele se întîlnesc și la bolnavii cu achilie (rezecție gastrică etc.), la care forma incompletă a chimului gastric favorizează ascensiunea florei microbiene din colon. Aceasta, producînd sau/și accentuînd inflamația, tulbură digestia și absorbția intestinală.

Dacă agresiunile microbine produc leziuni profunde (chimice și fizice) ale mucoasei intestinale, se dezvoltă așa numitele *enterocolite pseudomembranoase*, caracterizate prin emisiuni numeroase de materii fecale de tip coleriform, colaps, cianoză, febră ridicată etc.

*

În rezumat, există împrejurări caracterizate prin progresiunea spre colon a unor principii alimentare proteice sau polizaharidice nedigerate, deci neabsorbabile. Ele favorizează invazia cecului și a regiunii ileocecale de către flora bacteriană.

Aceste împrejurări constituie condiții propice dezvoltării unei disbacterioze secundare, care, în final, generează inflamații ale intestinului subțire (enterite). Din punct de vedere morfologic și funcțional, între dispepsii și enterite nu se poate pune semnul egalului; noțiunea de enterită este mai largă; ea o include și pe cea de dispepsie.

În raport cu flora care invadează intestinul subțire se descriu: dispepsii (enterite) de fermentație prin deficitul — de putrefacție în intestinul subțire — a hidrolizei catalitice a hidrocarbonatelor) și dispepsii (enterite) de putrefacție prin deficit — de preferință în segmentele distale ale intestinului — a hidrolizei catalitice a proteinelor.

Astăzi se consideră că orice dispepsie este mixtă cu repercusiuni asupra hidrolizei catalitice atît a proteinelor cît și a hidrocarbonatelor.

În orice dispepsie se produc gaze: foarte abundente în cele de fermentație, foarte rău mirositoare în cele de putrefacție.

În concluzie, disbiozele intestinale se caracterizează prin extinderea zonelor suprapopulate cu germeni pe suprafețe întinse ale lumenului intestinal. De aici, modul de consum al anumitor acizi aminați, hidrocarbonate și acizi grași și modul de acțiune directă pe care o exercită asupra altor substanțe organice, generează:

— procese de fermentație, atunci cînd predomină flora amilolitică (sau de fermentație);

— procese de putrefacție, atunci cînd predomină flora anaerobă (sau de putrefacție).

În practică se vorbește de dispepsia de fermentație sau putrefacție; în realitate dispepsiile, fie ele de fermentație sau de putrefacție, nu reprezint entități de sine stătătoare. Ele sînt manifestări ale sindromului de disbioză intestinală, dependente de tipul de floră care predomină și de cauză care o generează, adică de:

— creșterea numărului de germeni într-un anumit sector al tubului digestiv (pe cale descendentă sau ascendentă);

— modificarea microbiocenozei intestinale, de exemplu după administrare orală de antibiotice cu spectru larg, (polichimioterapică, antituberculoasă și anticanceroasă);

— creșterea patogenității anumitor tulpini microbiene.

SECȚIUNEA IX

FIZIOPATOLOGIA RESPIRAȚIEI EXTERNE

CAPITOLUL 42

Funcția respiratorie și de apărare a aparatului respirator (toraco-pulmonar). Generalități*

MARCEL SARAGEA

> Eu nu atac pe nimeni dar cînd mă văd atacat
> trebuie să mă apăr.
>
> M. Kogălniceanu

Etapele finale ale respirației externe sînt reprezentate de *ventilația alveolară*, *difuziunea gazelor* respiratorii (O_2 și CO_2) și *oxigenarea sîngelui venos* sosit de la cordul drept, adică a sîngelui care perfuzează alveolele ventilate (fig. 42.1). Între ventilație și perfuzie se interpune „membrana" alveolo-capilară, o interfață prin care se realizează difuziunea gazelor respiratorii (O_2 și CO_2). Pentru ca difuziunea gazelor să asigure atît arterializarea aproape integrală a sîngelui care ajunge la inima stîngă, cît și descărcarea excesului de CO_2 din sîngele parțial oxigenat care sosește de la inima dreaptă, este indispensabilă existența unui anumit raport între ventilație și perfuzie (raport V/Q).

În ansamblu, este vorba de mecanisme practic inseparabile, activitatea lor fiind sincronizată în cadrul unui tot funcțional. Sincronizarea activității diferitelor segmente ale aparatului respirației externe (toraco-pulmonare) și integrarea lui în economia generală a organismului este realizată de aglomerări neuronale care se întind din măduva cervicală pînă în scoarța emisferei cerebrale.

În ciuda acestui fapt, cunoașterea fiziologiei și fiziopatologiei respirației externe presupune studiul separat, în condiții normale și patologice, a funcției fiecărui segment care intră în structura aparatului toraco-pulmonar. Este vorba de dezarticularea elementelor componente ale unui sistem funcțional unitar, cu atît mai necesar cu cît calea finală comună, către care poate evolua perturbarea funcției fiecărui segment al aparatului toracopulmonar, inclusiv a mecanismelor neuroumorale de reglare și integrare a sa, este *insuficiența respirației externe*, care poate duce pînă în final la hipoxemie și chiar pînă la un defect de aprovizionare cu O_2 a țesuturilor.

Dealtfel, însăși viața impune studiul separat al mecanismelor care duc la insuficiența respirației externe, diferit în funcție de segmentul aparatului toracopulmonar inițial afectat: pe de o parte, în situații clinice asemănătoare sau aparent asemănătoare, intervin mecanisme diferite de producere a insuficienței respirației externe; pe de altă parte, același mecanism poate produce insuficiența respirației externe în situații clinice diferite.

De cele mai multe ori, chiar în patogenia aceleiași forme de insuficiență respiratorie, acționează un mecanism principal și două sau mai multe mecanisme auxiliare. Ceva mai mult, pe parcursul evoluției aceleiași boli, care duce la insuficiența respirației externe, mecanismul principal poate deveni auxiliar și unul din mecanismele auxiliare devine principal.

Modalitățile care pot tulbura saturarea aproape completă (peste 95%) a sîngelui care sosește la inima stîngă și descărcarea de CO_2 din sîngele parțial oxigenat care sosește de la dreaptă sînt:

- disfuncțiile ventilației alveolare;
- deficitul de perfuzie a capilarelor alveolare;
- tulburarea difuziunii gazelor respiratorii.

---

* Bibliografia se găsește la cap. 44.

În afara acestor trei modalități, care pot duce la insuficiența respirației externe, există o componentă care nu este nici disfuncție ventilatorie, nici deficit de perfuzie și nici tulburare de difuziune, dar care, într-o proporție mai mare sau mai mică, le însoțește sau le poate însoți de la debutul bolii care generează insuficiența respirației externe, sau apare pe parcursul evoluției ei. Este vorba de tulburarea raportului ventilație/perfuzie.

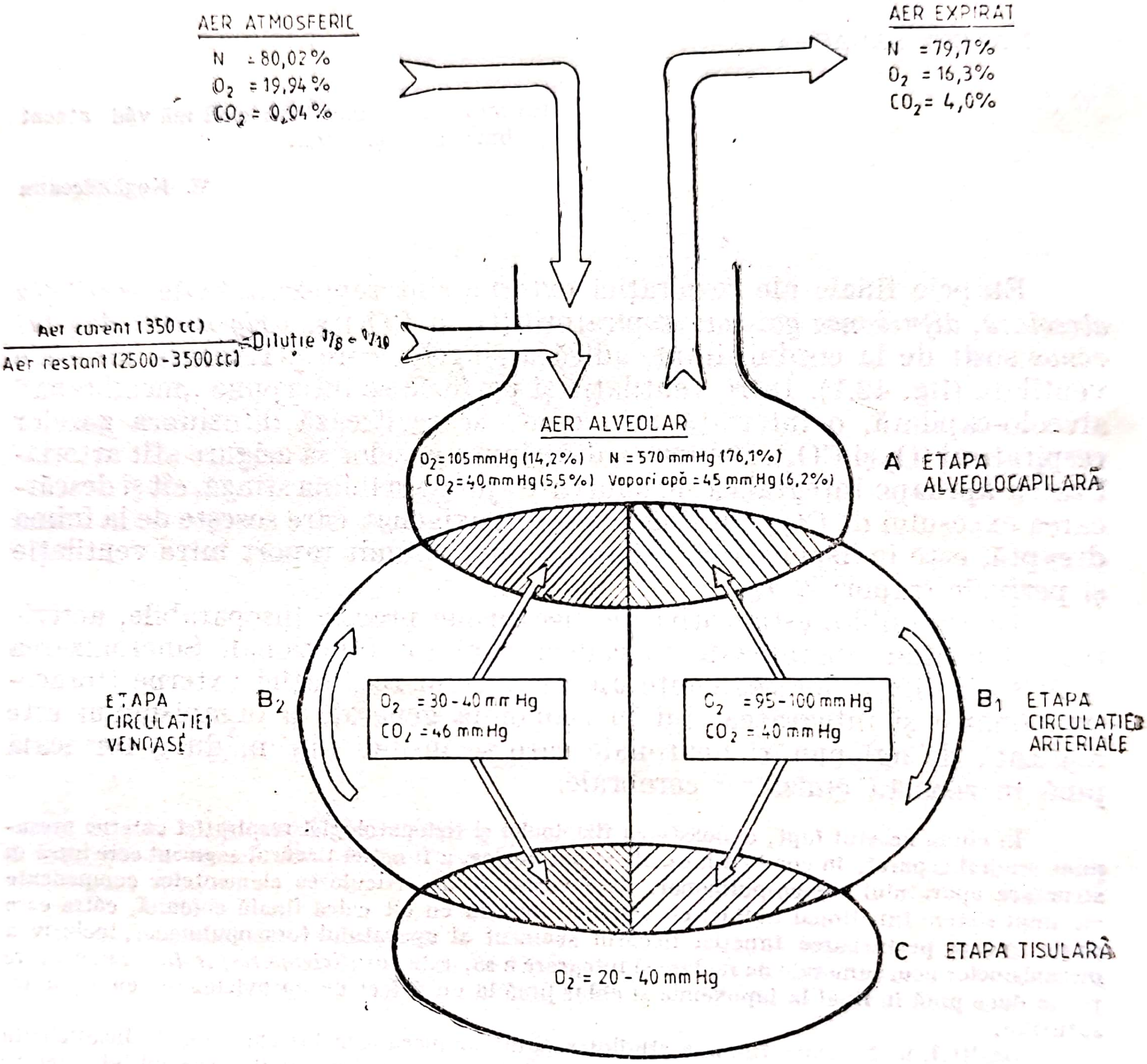

AER ATMOSFERIC
N = 80,02%
O_2 = 19,94%
CO_2 = 0,04%
AER EXPIRAT
N = 79,7%
O_2 = 16,3%
CO_2 = 4,0%
Aer curent (350 cc) / Aer restant (2500-3500 cc) = Diluție 1/8 - 1/10
AER ALVEOLAR
O_2 = 105 mmHg (14,2%)
N = 570 mmHg (76,1%)
CO_2 = 40 mmHg (5,5%)
Vapori apă = 45 mm Hg (6,2%)
A ETAPA ALVEOLOCAPILARĂ
ETAPA CIRCULAȚIEI VENOASE
B_2
O_2 = 30-40 mm Hg
CO_2 = 46 mm Hg
O_2 = 95-100 mm Hg
CO_2 = 40 mm Hg
B_1
ETAPA CIRCULAȚIEI ARTERIALE
C ETAPA TISULARĂ
O_2 = 20 - 40 mm Hg

Fig. 42.1. — Circulația și schimburile gazoase în organism.

NOȚIUNI DE ANATOMIE FUNCȚIONALĂ ȘI FIZIOLOGIE

Introducere

Funcția respiratorie. Conductul aerian, structurat pe verticala aparatului toracopulmonar, începe cu naso-faringele și continuă cu laringele, trahea, bronhiile și bronhiolele terminale (fig. 42.2). El asigură ventilația.

Parenchimul pulmonar, structurat pe orizontala aparatului respirației externe, este reprezentat de acinii pulmonari ; fiecare acin reprezintă unitatea morfo-funcțională a parenchimului pulmonar, dependentă de bronhiola terminală și incluzînd bronhiolele respiratorii, canalele alveolare și sacii alveolari (fig. 42.2). Acinii reprezintă, pînă în final, o interfață de aproximativ 70 m² între mediul intern și ambianță. Această interfață asigură difuziunea gazelor.

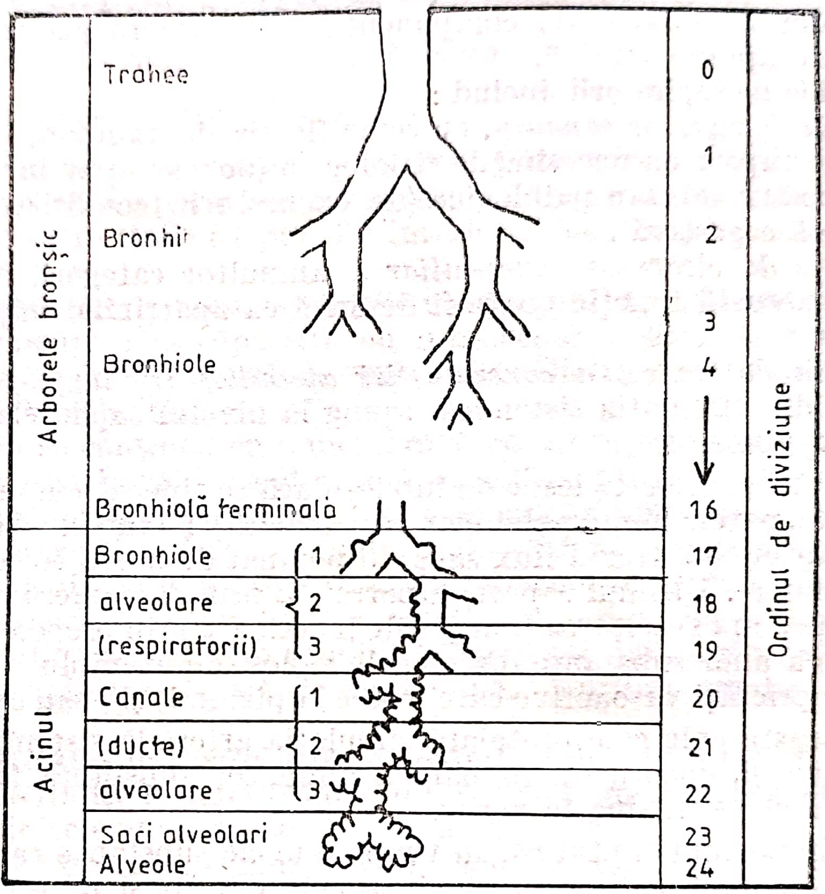

Arborele bronșic
Trahee
Bronhii
Bronhiole
Bronhiolă terminală
Acinul
Bronhiole
alveolare
(respiratorii)
1
2
3
Canale
(ducte)
alveolare
1
2
3
Saci alveolari
Alveole
0
1
2
3
4
16
17
18
19
20
21
22
23
24
Ordinul de diviziune

Fig. 42.2. — Diviziunea tractului bronho-pulmonar.

La realizarea ei contribuie corelațiile directe și indirecte care există, pe de o parte, între diferitele structuri traheo-bronhice și, pe de altă parte, între acestea și diferitele structuri bronhiolo-alveolare, inclusiv vascularizația lor. În cadrul acestor corelații, structurile bronho-alveolare (epitelio-mezenchimale) suportă atît acțiunea unei cantități enorme de aer / zi, încărcat cu numeroși agenți biologici (virusuri, microbi și chiar paraziți) și poluat cu numeroase particule fizico-chimice (gaze inerte sau active, fumuri diverse, medicamente inhalate etc *), cît și acțiunea unei cantități de aproximativ 8 640 l sînge / zi (încărcat cu O_2, CO_2, metaboliți, hormoni, oligolemente etc). În plus, la nivel traheo-bronhoalveolar se realizează cea mai mare presiune parțială a O_2 din organism.

Aceștia reprezintă cîțiva din factorii care, în cursul evoluției filogenetice, au contribuit la diferențierea morfofuncțională a structurilor traheo-bronhice și, în particular, a alveolelor și la menținerea nivelului lor de diferențiere.

---

* Unele medicamente administrate parenteral pot fi nocive pentru plămîni. De exemplu nitrofurantoina care poate produce pneumopatii interstițiale.

Aceasta se exprimă prin cele cinci elemente fiziopatologice ale ventilației pulmonare: mecanica pulmonară, difuzia gazelor, circulația și perfuzia, distribuția aerului în alveole, controlul și reglarea respirației.

Aceste particularități funcționale determină ceea ce în pneumologia umană se numește „componenta aeriană” a patogeniei proceselor patologice traheo-bronho-alveolare, componentă care conferă acestei patologii caracterul de „pulmonară” *.

Funcțiile nerespiratorii includ:

Funcția de rezervor sanguin, cu semnificația de tampon, care crește sau scade în raport cu necesitățile fiziologice (de exemplu în condiții de schimbări posturale), sau patologice (de exemplu în condiții de insuficiență cardiacă cogestivă).

Funcția de clearence muco-ciliar a anumitor categorii de aerocontaminanți: această funcție poate fi descrisă ca aparținînd mijloacelor de apărare.

Funcția de control a concentrației anumitor substanțe farmacologic active care, din circulația sistemică, ajung la nivelul capilarelor alveolare unde sînt epurate.

Această funcție este lesne de înțeles dacă se ține seama de faptul că, pe de o parte, parenchimul pulmonar are capacități metabolice și, pe de altă parte, de faptul că întregul flux sanguin pompat de inimă trece prin capilarele pulmonare. Ultimul aspect, raportat la primul, conferă pulmonului o poziție unică în exercitarea funcției de inactivare prin procese biochimice (catabolice) a unor substanțe din sîngele venos (de exemplu a unor hormoni cu proprietăți vasoactive care sosesc la plămîni) și / sau epurarea lor.

Pe această cale este protejată circulația arterială sistemică de efectele puternice și, uneori, dăunătoare a anumitor substanțe farmacologic active, acumulate în sîngele venos.

Este important faptul că, în timp ce unele substanțe ca histamina, bradikinina, noradrenalina, prostaglandinele E1, E2 și F2 etc. sînt catabolizate, inactivate și eventual epurate, altele, înrudite structural cu primele (ca adrenalina, angiotensina II, oxitocina, vasopresina) trec libere prin circulația pulmonară și ajung în circulația arterială.

Funcția anabolică a pulmonilor se referă la biosinteza unor enzime, de exemplu pe cea de conversiune a angiotensinei I, în angiotensină II, asociată cu activitatea membranei celulare endoteliale și a macrofagelor, a fosfolipidelor din compoziția surfactantului pulmonar sintetizate în celulele epiteliale de tip II.

Funcția de excreție a unor substanțe volatile, de tipul eterului, de eliminare a apei, care, prin convecție, conducție și evaporare contribuie la menținerea echilibrului hidroelectrolitic, de filtrare a embolusurilor leucocitelor circulante și a resturilor celulare din sînge, îndepărtate prin procese fizice de difuziune.

Funcție de apărare locală nespecifică (umorală și celulară) și specifică (imunologică). Această funcție este frecvent implicată în tulburările produse aparatului respirator. (Ea va fi descrisă în acest capitol).

---

* Leziunile declanșate pe cale sanguină manifestă caractere mult mai generale, de tip apilar, și mai puțin caractere specifice bronho-pulmonare.

Funcțiile respiratorii și nerespiratorii sînt realizate de-a lungul întregului traseu naso-faringo-traheo-bronho-alveolar, eșalonat, în trei trepte: naso-faringo-laringiană, traheo-bronhică și bronhiolo-alveolară.

Funcția respiratorie (ventilația)

Elemente de morfologie funcțională

Nivelul naso-faringo-laringian

La nivelul *cavității nazale*, aerul, care pătrunde prin orificiile nazale, este încălzit și apoi epurat de unele impurități de dimensiuni mai mari ($> 3\ \mu m$), de către firele de păr din interiorul nărilor și de către secreția mucoasei lor.

La nivelul vestibulului, cavitățile nazale sînt căptușite cu tegument; celelalte segmente sînt căptușite cu o mucoasă a cărui strat superficial este format de celulele epiteliale cilindrice ciliate, printre care se intercalează celulele caliciforme.

Mucoasa se continuă cu o membrană ce căptușește sinusurile nazale accesorii. Ea este bogat vascularizată și conține un plex venos ale cărui canale se anastomozează liber, conferind mucoasei aparență de țesut erectil. În unele condiții (infecții, iritanți locali, stări alergo-anafilactice, creșterea temperaturii aerului inspirat, sau a tegumentului) canalele vasculare se dilată, mucoasa se edemațiază și conductul aerian, îngustîndu-se, face dificilă respirația nazală. Alte condiții (răcirea aerului inspirat sau a tegumentului sau aplicarea locală de adrenalină, efedrină) produc vasoconstricție.

Vascularizația mucoasei nazale poate fi influențată reflex prin aplicarea unor excitanți termici (cald sau rece) pe tegumentele unor teritorii îndepărtate de cele ale extremității cefalice.

Faringele este calea comună pentru aer și hrană; cînd bolul alimentar ajunge în dreptul deschiderii laringiene, aceasta se închide reflex, iar inspirația este inhibată. Epiteliul de suprafață al segmentului nazal al faringelui este prevăzut cu cili și celule caliciforme; în segmentul oral epiteliul faringian este de tip pavimentos stratificat.

Pe măsură ce coboară spre trahee, epiteliul conductului aerian prezintă modificări bine definite.

Epiteliul pavimentos stratificat, ce acoperă *segmentul superior al laringelui*, se transformă în epiteliu ciliat în *segmentul inferior al vestibului laringian*. Corzile vocale sînt acoperite cu epiteliu pavimentos.

Nivelul traheo-bronhic *

Legat de funcția respiratorie se pot descrie: țesutul de susținere, cel conjunctiv și mucoasa.

Țesutul de susținere traheo-bronhic este compus din:

Piesele cartilaginoase, dispuse regulat în formă de potcoavă la nivelul traheei, sînt încastrate într-un țesut fibros (pericondru). Extremitățile libere ale potcoavelor sînt reunite la nivelul peretelui posterior al traheei şi al bronhiilor extrapulmonare printr-o structură membranoasă. La nivelul bronhiilor extrapulmonare, cartilagiile formează plăci semilunare dispuse neregulat. Scheletul cartilaginos asigură rigiditatea arborelui traheo-bronhic.

---

* Denumirea anatomică internațională este *bronchia;* ea se traduce (și exprimă fonetic) în românește *bronhia* (și nu, cum greșit se folosește, bronșia).

Fibrele musculare netede a căror motilitate intervine în variaţiile de calibru şi tonus bronhic prin receptori adecvaţi (tabelul 42.I pag 678.). La nivelul traheei şi bronhiilor ele închid potcoava cartilaginoasă, fiind dispuse în spirale oblice suprapuse şi încrucişate. La nivelul bronhiolelor formează dispozitive inelare.

Lama elastică, continuă la nivelul traheei, este disociată în bronhii.

Ansamblul musculo-elastic menţine tonicitatea şi elasticitatea bronhiilor. El intervine în variaţiile calibrului lor. În felul acesta, ansamblul musculo-elastic participă la transferul gazos şi lichidian de care depind, pînă în final, condiţiile de interceptare, depozitare şi clearance ale particulelor vehiculate de aerul inspirat.

Ţesutul conjunctivo--adipos, relativ lax, incluzînd reţelele vasculare, este dispus între diferitele elemente componente ale peretelui bronhic (epiteliu, glande, schelet cartilaginos şi reţeaua musculo-elastică). El reprezintă teritoriul mişcărilor lichidiene (soluţii sau macromoleculare) cu rol important în mobilizarea celulelor, de exemplu în inflamaţie.

În sînul acestui ţesut sînt distribuite arterele, venele şi căile limfatice. Vasele sanguine formează la nivelul tecii peribronhice o reţea periferică.

Reţeaua limfatică peribronhică este evidentă mai ales în jurul bronhiolelor terminale. La nivelul ţesutului interstiţial ea joacă un rol important în transferurile lichidiene şi a structurilor particulate.

Numeroase reţele anastomotice venoarteriale şi comunicaţii interlimfatice există mai ales între pleură şi bronhii. Ele explică diversele anomalii de epurare şi, mai ales, existenţa sediului a numeroase depozite particulate.

Mucoasa traheo-bronhică include epiteliul, membrana bazală şi corionul, unde ajung terminaţii nervoase.

Epitelul, care îmbracă mucoasa conductului aerian (trahee şi bronhii pînă la nivelul bronhiolelor terminale), este cilindric, pseudostratificat. În ultrastructura lui se deosebesc următoarele tipuri de celule, diferenţiate între ele în raport cu gradul de ramificaţie a căilor traheobronhice :

— celulele bazale, clasice (suşe), care regenerează celulele superficiale ; în infecţii sînt foarte active ;

— celulele superficiale seroase (mucoase, celule clare în căile terminale) şi celulele nesecretorii (ciliate, intermediare) şi celulele asimilabile cu celule „în perie" *(brusch cell)* ;

— celulele neurosecretorii, care participă probabil la geneza celulelor de mucus, la rîndul lor capabile să genereze celule ciliate.

Terminaţiile nervoase din mucoasa traheo-bronhică sînt sensibile electiv la iritanţii gazoşi sau particulaţi. Ele reacţionează, fie facilitînd expulzarea iritanţilor, mai ales prin declanşarea reflexă a efortului la tuse, fie, determinînd bronhoconstricţia, facilitează retenţia poluanţilor. În acelaşi timp, bronhoconstricţia, prin stimularea terminaţiilor nervoase, reprezintă unul din mecanismele de declanşare a dispneei paroxistice caracteristică accesului de astm bronhic.

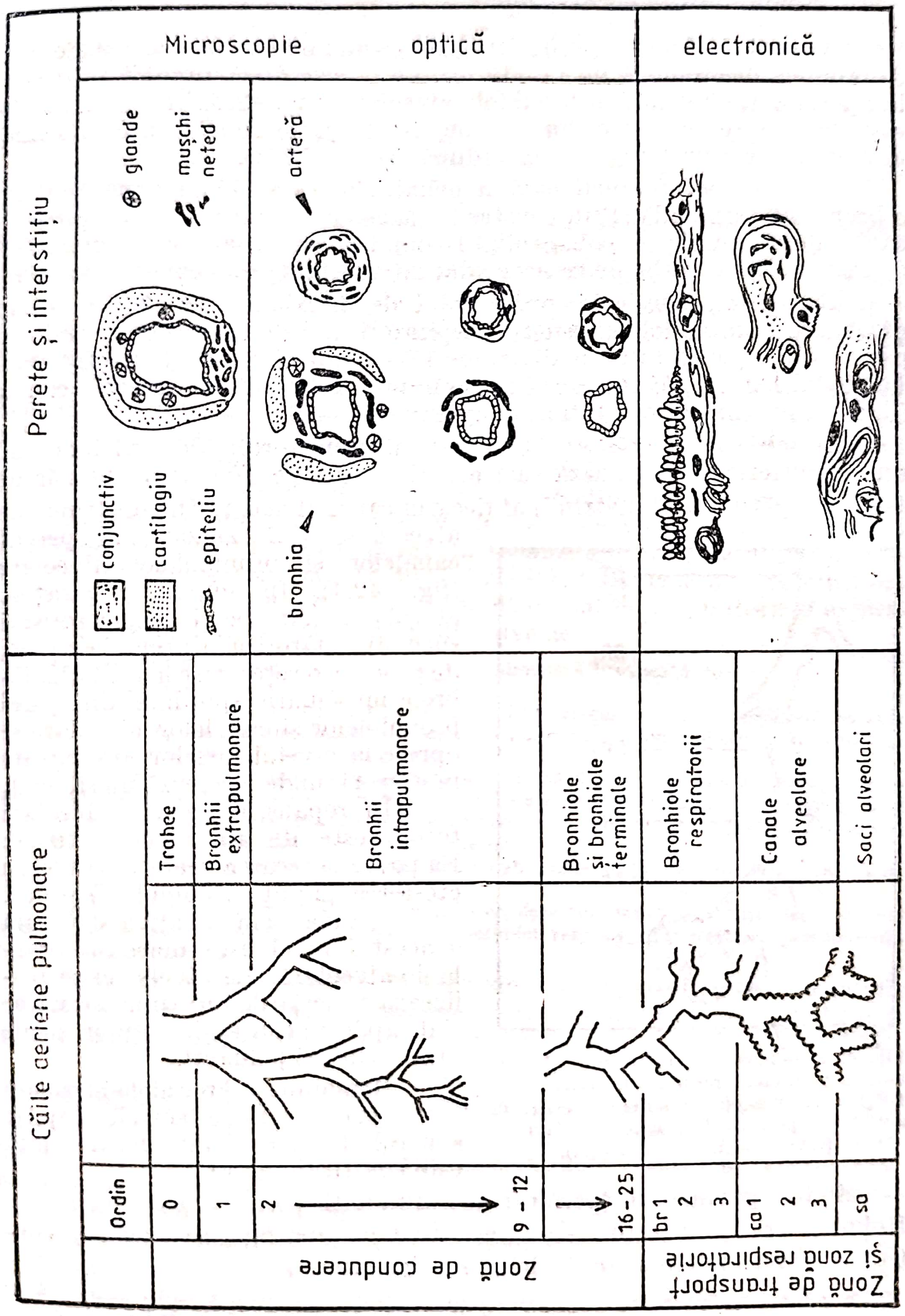

Căile aeriene pulmonare
Perete şi interstiţiu
Microscopie optică
electronică
Ordin
0
1
2
9 – 12
16 – 25
br 1
2
3
ca 1
2
3
sa
Trahee
Bronhii extrapulmonare
Bronhii intrapulmonare
Bronhiole şi bronhiole terminale
Bronhiole respiratorii
Canale alveolare
Saci alveolari
Zonă de conducere
Zonă de transport şi zonă respiratorie
conjunctiv
cartilagiu
epiteliu
glande
muşchi neted
bronhia
arteră

Fig. 42.3. — Distribuţia căilor respiratorii şi suportul lor anatomic.

Nivelul bronhiolo-alveolar

Arborele bronhic este constituit dintr-un mare număr de canale care se ramifică dicotomic * de 17—19 ori, de la cele două bronhii primitive la aproximativ 1/4 milion bronhiole alveolare (fig. 42.3). În felul acesta suprafața de secțiune a căilor aeriene crește enorm de la trahee (2,5 cm²) la bronhiolele alveolare (530 cm²) (după Weibel, 1963).

Unitatea morfofuncțională a plămînului este acinul dependent de o bronhiolă terminală. Prin constricția acesteia din urmă, acinul poate fi exclus de la ventilație, constituind la omul normal așa-zisa „atelectazie" de rezervă. Este vorba de rezerve adaptative utilizate în condiții de efort.

Bronhiolele terminale (ordin total de diviziune: 14—16) se divid dicotomic în bronhiole alveolare (respiratorii sau de tranziție) de trei sau patru ordine (ordin total de diviziune 17—19), deci 8—16 de fiecare acin. La rîndul lor, *bronhiolele alveolare* se împart în cîte două sau trei canale (ducte) alveolare (ordin total de diviziune 20—22).

Alveolele în număr de 300—400 milioane (ordin de diviziune 24) sînt hemisferice și formează saci alveolari care se deschid în număr de 4—6 la capătul distal („atriu") al fiecărui canal alveolar. Un număr mic de alveole se află așezate în pereții canalelor și bronhiolelor alveolare (fig. 42.4). În cursul respirației, alveola se mărește și se micșorează succesiv, datorită fibrelor elastice, dispuse ca o rețea care le învăluie. Fibrele musculare spiralate din jurul bronhiolelor și canalelor alveolare se opresc la nivelul inelelor de intrare în alveolă, unde formează un sfincter.

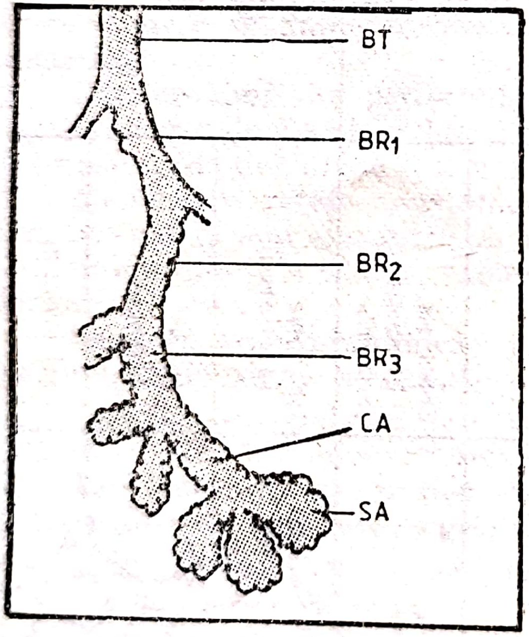


Fig. 42.4. — Părțile constitutive ale acinului: bronhiole respiratorii (BR_1, BR_2, BR_3) care posedă un număr crescut de alveole în peretele lor, canalele alveolare (CA) și sacii alveolari (SA).

În repaus, suprafața alveolară totală este de aproximativ 70 m². Ea poate să crească în efort, paralel cu creșterea minut / volumului cardiac.

Cea mai semnificativă structură a acestui nivel este mucoasa bronhiolo-alveolară. La nivelul ei se realizează funcția de difuziune a gazelor și de apărare contra infecțiilor și ale unor toxice și poluanți.

Membrana bronhiolo-alveolară se interpune între sîngele capilar și aerul alveolar. Membrana alveolară este constituită din:

— epiteliul pavimentos (perforat de așa numiții pori alveolari descriși de Kohn), foarte subțire (0,1—0,5 μm) situat la suprafața alveolelor și continînd direct epiteliul bronhiolelor respiratorii;

---

* Dicotomizarea nu este constant respectată: există de exemplu 5 bronhii lobare în loc de 4 și 20 de bronhii segmentare în loc de 16.

Scăderea CV indică limitarea capacităţii de creştere a amplitudinii mişcărilor respiratorii la efort; ea nu implică scăderea rezervelor ventilatorii. Dacă căile respiratorii îşi conservă permeabilitatea, ventilaţia maximă poate fi menţinută în limite normale chiar dacă CV scade pînă la 40%. În acest caz, reducerea amplitudinii este compensată prin creşterea frecvenţei mişcărilor respiratorii.

CV nu dă informaţii indirecte nici asupra schimburilor gazoase. Ele pot fi normale, nu numai în repaus ci şi la eforturi intense, chiar dacă CV este redusă la mai puţin de 50% din valoarea sa normală. Şi invers, valoarea normală a CV nu înseamnă ventilaţie normală.

Creşterea CV este întîlnită frecvent în stenoza căilor aerifere mici. Creşterea este obligatorie în emfizemul pulmonar.

Capacitatea pulmonară totală (CPT) este volumul de aer conţinut în plămîni la sfîrşitul unei inspiraţii maxime; ea este egală cu volumul rezidual (VR) plus capacitatea vitală (CV) ($CPT = VR + CV$). Abaterile de la normal ale CPT depind de volumul de aer care a fost afectat (CV sau VR). Dacă scade cu 20% din valoarea normală, CPT este considerată patologică.

CPT scade cu peste 20% din valoarea normală în afecţiunile pulmonare întinse (fibroze, edem, neoplasm), cînd ţesutul pulmonar este comprimat (pneumotorax, pleurezie) şi în poliomielită (ca urmare a limitării expansiunii toracelui). Ea poate fi uşor crescută în emfizem şi, de cele mai multe ori, nu depăşeşte limitele normale în afecţiunile căilor aeriene mici.

Capacitatea reziduală funcţională (CRF) este volumul de aer cuprins în plămîni la sfîrşitul unei expiraţii în repaus. Ea însumează deci VR + VER şi reprezintă aproximativ 50% din CPT. CRF este un „volum tampon" relativ mare, care reduce foarte mult oscilaţiile inspiratorii şi expiratorii ale presiunilor parţiale de O_2 din alveole.

Creşterea CRF caracterizează hiperinflaţia pulmonară provocată de:
- obstrucţia conductelor aerifere mici (BPOC);
- exereza pulmonară asociată cu hiperinflaţia spaţiilor alveolare din parenchimul restant;
- excluderea funcţională a unui important teritoriu pulmonar (plămîn distrus prin tuberculoză, deformări toracice mai ales cifoscolioză).

Trebuie reţinut că augmentarea marcată a capacităţii reziduale funcţionale este dezavantajoasă, atunci cînd sînt necesare modificări rapide ale gazului alveolar. De exemplu, dacă bolnavul inspiră O_2 100%, PO_2 alveolar creşte mult mai tardiv, atunci cînd capacitatea reziduală funcţională este mare, decît atunci cînd CRF este mică.

La fel se explică de ce narcoza cu N_2O sau cu alt gaz se instalează mai tîrziu în caz de CRF crescut.

Creşterea capacităţii reziduale funcţionale este dezavantajoasă şi pentru dilatarea normală a cutiei toracice (antrenează tulburări ale mecanicii respiratorii şi creşterea concomitentă a spaţiului mort anatomic).

Capacitatea inspiratorie (CI) reprezintă cantitatea de aer inspirată forţat; CI este $VC + VIR$. *Capacitatea expiratorie* (CE) este cantitatea de aer expirată forţat după o inspiraţie forţată; ea este $CE = VER + VIR$.

★

Toate volumele enumerate trebuie să fie corectate în funcţie de sex, vîrstă (tabelul 43.III) şi talie. Valorile teoretice (ideale) se calculează în funcţie de aceşti parametri; valorile reale obţinute se raportează la cele teoretice stabilite de CECO. Ele se determină cu ajutorul spirometriei (fig. 43.1).

Pentru determinarea capacităţii pulmonare totale, şi implicit a volumului rezidual şi a capacităţii reziduale funcţionale, se folosesc curent metodele:
- diluţiei heliului (fig. 43.3), în circuit închis, prin determinări succesive, cu ajutorul unui analizor de gaze, concomitent cu capacitatea pulmonară totală, se determină şi timpul de mixică (fig. 43.4), adică timpul necesar omogenizării heliului în aerul ventilat; el este normal 3–4 minute;

inv 137380

Tabelul 43.III

Volumele pulmonare la indivizii sănătoşi (valori medii în ml)

Volume pulmonare	Bărbaţi (1,7 m²)		Femei (1,6m²)
	20 —30 ani	50 —60 ani	20 —30 ani
Capacitatea vitală (CV)	4 800	3 600	3 200
Volumul expirator de rezervă (VER)	1 200	1 000	800
Volumul rezidual (VR)	1 200	2 400	1 000
Capacitatea reziduală funcţională (CRF)	2 400	3 400	1 800
Capacitatea pulmonară totală (CPT)	6 000	6 000	4 200
VR %din CPT	20	40	24

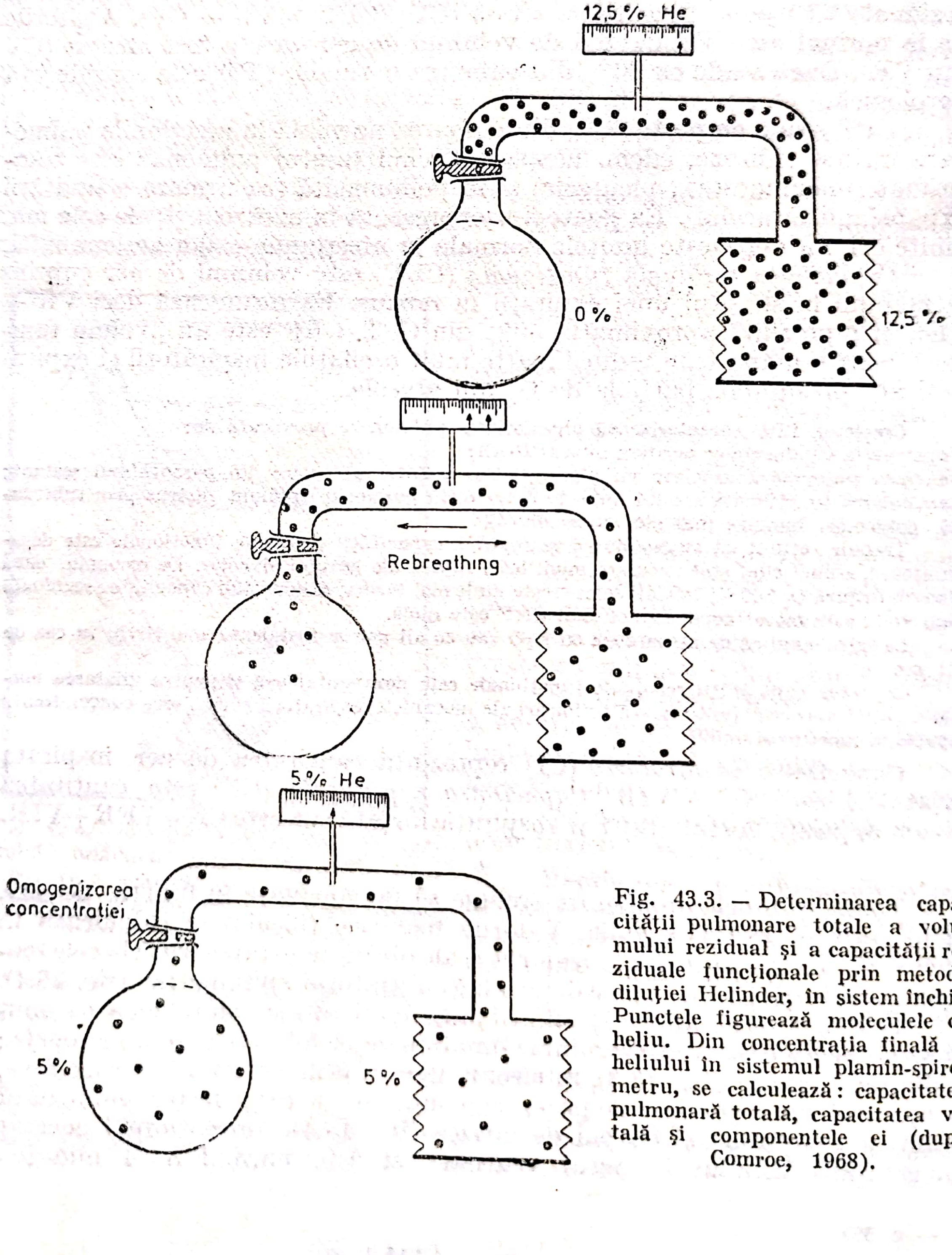
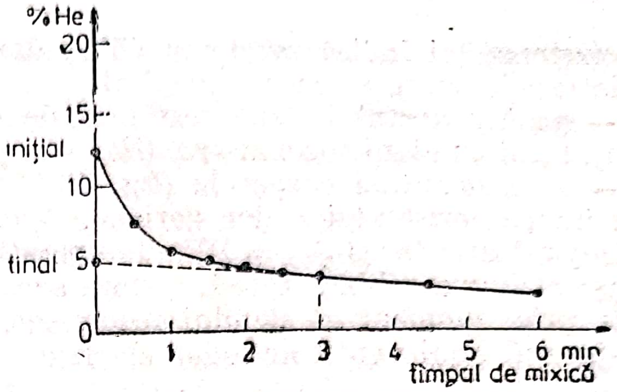


Fig. 43.3. — Determinarea capacităţii pulmonare totale a volumului rezidual şi a capacităţii reziduale funcţionale prin metoda diluţiei Helinder, în sistem închis. Punctele figurează moleculele de heliu. Din concentraţia finală a heliului în sistemul plamîn-spirometru, se calculează: capacitatea pulmonară totală, capacitatea vitală şi componentele ei (după Comroe, 1968).

Fig. 43.4. — Calcularea timpului de mixică. Prin determinări succesive ale heliului, se obţine o curbă, iniţial descendentă, apoi lineară şi lent descendentă (din momentul omogenizării concentraţiei heliului). Concentraţia de heliu, din momentul omogenizării, se citeşte prin extrapolarea curbei lineare. Timpul de mixică este reprezentat de timpul necesar omogenizării heliului (3 minute din diafragma figurii).



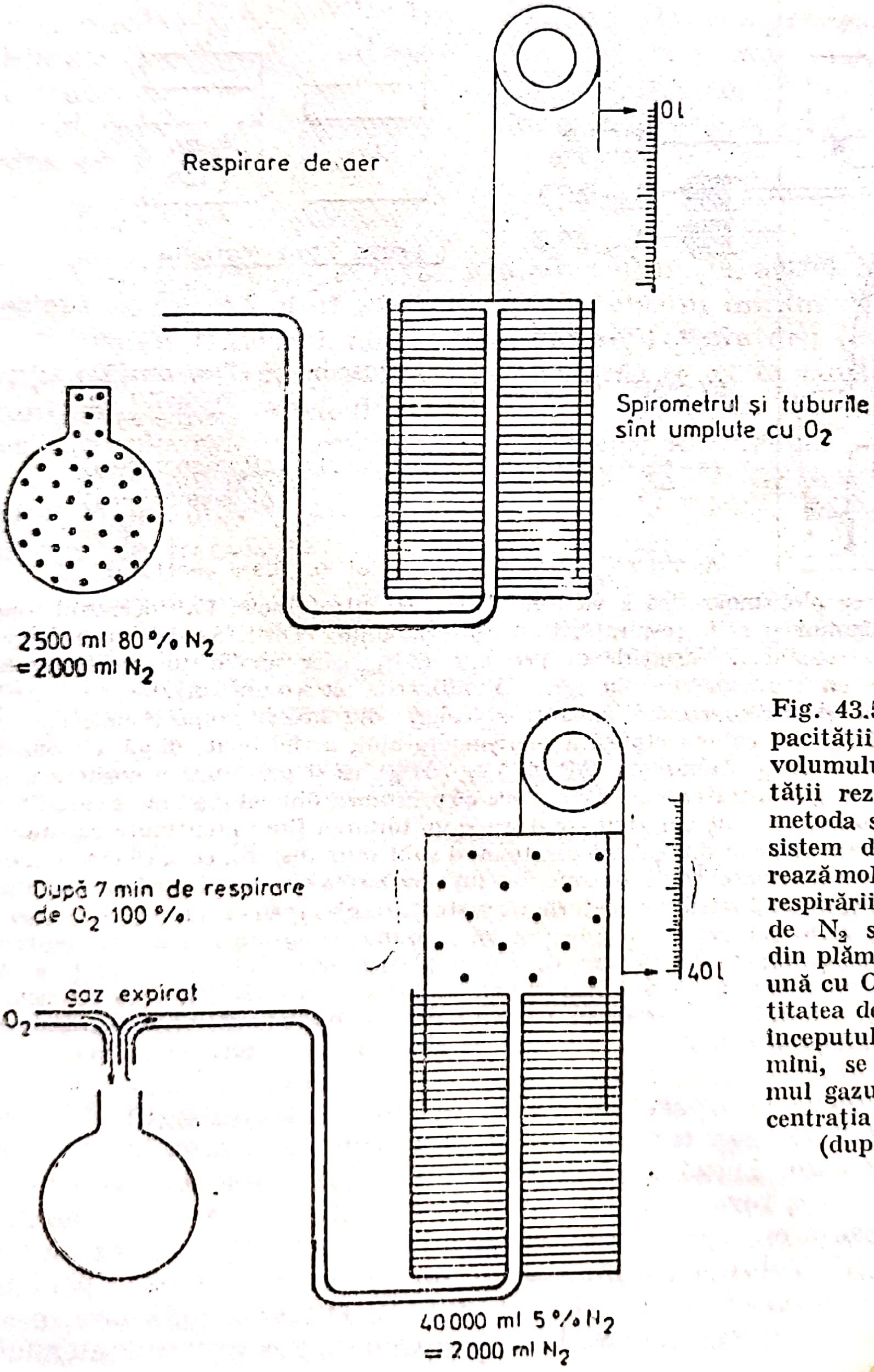

Respirare de aer
0 l
Spirometrul şi tuburile sînt umplute cu O_2
2500 ml 80 % N_2
= 2000 ml N_2
După 7 min de respirare de O_2 100 %
gaz expirat
O_2
40 l
40 000 ml 5 % N_2
= 2 000 ml N_2

Fig. 43.5. — Determinarea capacităţii pulmonare totale, a volumului rezidual şi a capacităţii reziduale funcţionale prin metoda spălării N_2 cu O_2, în sistem deschis. Punctele figurează moleculele de N_2. În timpul respirării de O_2 pur, moleculele de N_2 sînt progresiv spălate din plămîni şi introduse împreună cu O_2 în spirometru. Cantitatea de N_2 care se găsea la începutul determinării, în plămîni, se calculează din volumul gazului expirat şi din concentraţia de N_2 din aceasta (după Comroe, 1968).

creşterea lui indică creşterea CPT, dar mai ales tulburarea distribuţiei intrapulmonare a aerului inspirat.

— spălării azotului după respirare de oxigen pur, în circuit deschis cu ajutorul unui nitrogenmetru (fig. 43.5).

— pletismografiei corporale (fig. 43.6), metodă folosită şi pentru determinarea rezistenţei căilor aeriene. Această metodă se bazează pe legea Boyle-Mariotte ($P_0V_0 = PV$, temperatura fiind constantă). Pacientul aşezat într-o cabină etanşă, respiră aerul din cabină printr-o piesă bucală. În orice moment al ciclului respirator, piesa bucală poate fi închisă cu ajutorul unui ventil acţionat electric.

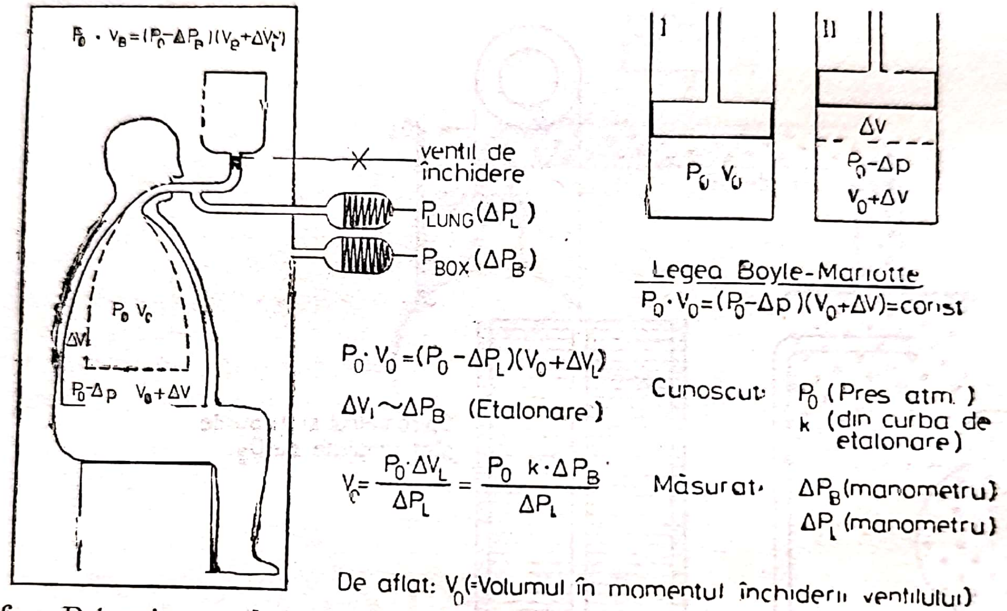

$P_0 \cdot V_B = (P_0 - \Delta P_B)(V_B + \Delta V_L)$
ventil de închidere
$P_{LUNG}(\Delta P_L)$
$P_{BOX}(\Delta P_B)$
$P_0\ V_c$
ΔV
$P_0 - \Delta p\quad V_0 + \Delta V$
I
II
$P_0\ V_0$
ΔV
$P_0 - \Delta p$
$V_0 + \Delta V$
Legea Boyle-Mariotte
$P_0 \cdot V_0 = (P_0 - \Delta p)(V_0 + \Delta V) = \text{const}$
$P_0 \cdot V_0 = (P_0 - \Delta P_L)(V_0 + \Delta V_L)$
$\Delta V_L \sim \Delta P_B$ (Etalonare)
$V_c = \frac{P_0 \cdot \Delta V_L}{\Delta P_L} = \frac{P_0\ k \cdot \Delta P_B}{\Delta P_L}$
Cunoscut: P_0 (Pres atm.)
k (din curba de etalonare)
Măsurat: ΔP_B (manometru)
ΔP_L (manometru)
De aflat: V_0 (=Volumul în momentul închiderii ventilului)

Fig. 43.6. — Determinarea pletismografică a volumului de gaz intratoracic. La începutul unei inspiraţii se izolează plămînii şi căile respiratorii cu ajutorul unui ventil. Se cere pacientului să inspire contra acestui obstacol. Variaţiile de presiune (ΔP_L) care survin în cursul acestei manevre sînt măsurate cu manometrul din gură. Modificările de volum intratoracic (ΔV_L) din timpul comprimării şi decomprimării gazului alveolar, sînt invers proporţionale cu variaţiile de presiune (ΔP_B) în cabina etanşă a pletismografului, astfel încît, după etalonare, ΔV_L poate fi calculat din ΔP_B. Cunoscînd ΔP şi ΔV_L (ΔP_B), ca şi presiunea atmosferică, se poate calcula volumul de gaz intratoracic. S-ar crede că presiunea din cabină nu se modifică dacă subiectul inspiră un volum de aer (temperatura şi umiditatea fiind menţinute constante în cabină); se observă că presiunea din cabină creşte cînd subiectul inspiră, ceea ce este şi normal, pentru că altfel — fără o diferenţă de presiune — nu s-ar putea produce intrarea aerului în plămîni. În inspiraţie, musculatura inspiratorie lărgeşte toracele, ceea ce face ca presiunea intraalveolară să scadă şi în tot cursul inspiraţiei să rămînă subatmosferică. Decompresiunea aerului alveolar se repercutează asupra cutiei pletismografului, cu o creştere de presiune (prin lărgirea toracelui). În cursul inspiraţiei, situaţia se inversează, deoarece acum aerul alveolar este comprimat. Din modificările presiunii din cabină se poate deduce presiunea intraalveolară în fiecare moment al ciclului respirator.

Dacă se doreşte compararea CRF, măsurat cu ajutorul diluţiei heliului, cu volumul de gaz toracic, se închide ventilul exact la sfîrşitul unei respiraţii normale. După închiderea robinetului, pacientul continuă mişcarea de inspiraţie a toracelui. La sfîrşitul expiraţiei, cînd viteza curentului de aer este egală cu zero, presiunea gazului toracic, P_0, este egală cu presiunea din cabină. Volumul de gaz toracic, V_0, este necunoscut şi pentru a-l afla, la finele expiraţiei se închide ventilul. În cursul următoarei mişcări respiratorii, toracele se dilată şi, la noua presiune, P corespunde cu noul volum de gaz toracic V (volumul inițial V_0+V_{01} suplimentar $= \Delta V$). Presiunea de la finele inspirației este măsurată cu un manometru interpus între ventil și gura pacientului. Creșterea de volum toracic, ΔV, este dedusă din creșterea de presiune în cabină prin dilatarea toracelui și deci comprimarea aerului. Măsurarea presiunii se face cu un manometru foarte sensibil. Cînd P_0 și ΔV sînt cunoscute, se poate calcula, conform legii Boyle-Mariotte, V_0 de gaz toracic de la finele expirației normale.

Pentru clinică, metoda pletismografică este deosebit de utilă; cu ajutorul ei se poate determina capacitatea pulmonară totală, deci și volumul teritoriilor pulmonare neventilate care nu comunică cu căile respiratorii. La omul sănătos, la care nu există astfel de teritorii, capacitatea reziduală funcțională, determinată pletismografic, este egală cu cea obținută prin metoda de diluție. La bolnavii suferinzi de bronhopatie obstructivă cronică (BPOC), diferența dintre cele două volume reprezintă „gazul captiv" *(trapped gas)*; valoarea acestuia crește paralel cu severitatea obstrucției.

Travaliul respirator

Centrii nervoși reglează așadar ventilația, astfel încît ventilația alveolară suficientă se realizează cu un consum minim de energie.

Pentru travaliul necesar mișcărilor respiratorii (care învinge rezistența căilor aeriene și rezistența tisulară) se ia în considerație presiunea transpulmonară, adică diferența dintre presiunea din cavitatea bucală și cea intrapleurală (esofagiană) și volumul respirator.

Produsul dintre presiune și volum, sumat în cursul unui ciclu ventilator, reprezintă travaliul respirator: $T = \Sigma \mathrm{PxV}$. Acesta se modifică în funcție de frecvență și de volumul respirator.

Pentru determinarea separată a travaliului contra rezistenței căilor aeriene se folosește diferența dintre presiunea din cavitatea bucală și cea intraalveolară; pentru determinarea travaliului respirator global (inclusiv mișcările toracelui), se folosește diferența dintre presiunea din cavitatea bucală și cea din cabina pletismografului. Volumul respirator pe unitate de timp este cu atît mai mare cu cît este mai mare diferența de presiune pentru învingerea rezistențelor.

O altă metodă de determinare a travaliului respirator este cea care socotește consumul de energie al unui plămîn de oțel la un bolnav curarizat.

La omul normal, în repaus, travaliul respirator este de circa 0,5 kg·m/minut. La o frecvență a respirației de 15/min este necesar un lucru mecanic de 12 667 g·cm/min pentru expansiunea plămînilor (învingerea rezistențelor elastice ale plămînilor și toracelui), de 706 g·cm/min pentru învingerea rezistențelor la frecare tisulară și de 5 720 g·cm/min pentru învingerea rezistențelor la flux întîmpinate în aer.

Dacă debitul ventilator pe minut se mărește, crește și travaliul respirator, însă în mod supraproporțional, randamentul musculaturii respiratorii fiind redus. Maximul este atins de o ventilație de aproximativ 200 l/minut (V max), cînd travaliul este de 2,50 kg·m/minut (tabelul 43.IV).

Travaliul respirator este crescut în hiperventilație și în toate stările patologice care cresc rezistența la flux (astm, bronhită, emfizem, fibroze și carcinomatoze pulmonare, sindrom Pickwick, cifoscolioză, sclerodermie toracică etc.). În special obstrucția cronică severă a căilor aerifere este cauza cea mai frecventă a creșterii travaliului respirator, care poate atinge valori de 10—12 ori mai mari decît cele normale.

Tabelul 43.IV

Travaliul respirator la diverse frecvenţe şi volume respiratorii (calculat după Otis şi colab. 1954, citat de Comroe jr., 1968)

Frecvenţa respiratorie pe minut	Volumul curent (ml)	Spaţiul mort anatomic (ml)*	Ventilaţia alveolară (ml/min)	Volumul respirator (ml/min)	Travaliul respirator (g/cm/min) pentru învingerea:			
					Rezistenţei elastice (1)	Rezistenţei căilor aeriene (2)	Rezistenţei tisulare (3)	Rezistenţei totale (1+2+3)
5	1 000	200	4 000	5 000	25 000	3 750	375	29 125
10	557	157	4 000	5 570	15 510	4 654	518	20 683
15	411	145	4 000	6 165	12 667	5 720	706	19 093
20	338	138	4 000	6 760	11 430	6 855	927	19 201
30	265	132	4 000	7 950	10 530	9 504	1 513	21 547
40	228	128	4 000	9 120	10 400	12 476	2 276	25 152
50	206	126	4 000	10 300	10 609	15 914	3 278	29 791

* A se observa creşterea spaţiului mort anatomic paralel cu creşterea volumului curent

Randamentul lucrului respirator este de 10%, deci foarte mic. Consumul zilnic de calorii pentru activitatea ventilatorie a fost calculat la 150—200 kcal, reprezentînd 1% din metabolismul bazal (vezi şi cap. 33).

Randamentul respirator per ansamblu, derivat din relaţia: O_2 reţinut de plămîn într-un minut/debit respitor de repaus este 1/40 (200 ml/8000 ml).

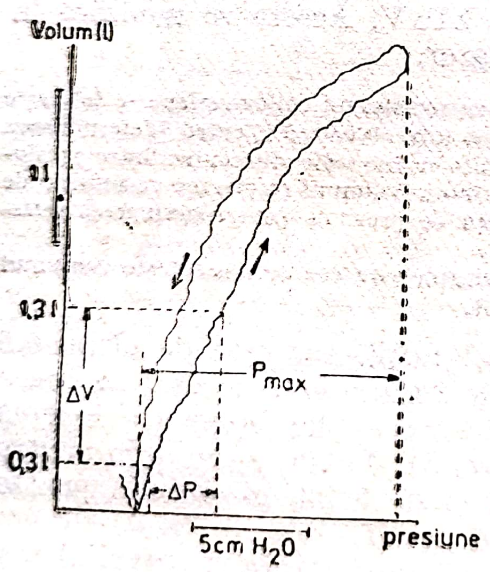


Fig. 43.7. — Curba volum-presiune în condiţii quasi-statice. Sensul săgeţilor indică ramura inspiratorie (dreaptă) şi expiratorie (stîngă) a curbei. Liniile punctate marchează nivelul măsurilor pentru calcularea complianţei (ΔV şi ΔP) şi presiunii inspiratorii maxime: P_{max}

Complianţa. Forţa elastică

Complianţa se defineşte prin modificarea de volum (ΔV, exprimată în ml) per unitate de presiune (ΔP=1 cm H_2O): $C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$ ml/cm H_2O)(fig. 43.7); elastanţa (rezistenţa elastică): $E = \frac{\Delta P}{\Delta V}$ (cm H_2O/1000 ml) *.

Valoarea medie a complianţei la adultul normal este de 200 ml/1 cm H_2O (o variaţie de presiune pleurală de 5 cm H_2O produce o variaţie de volum de 1000 ml). Deci valoarea medie a elastanţei la adultul normal este de 5 cm H_2O/1000 ml.

---

* Sensul comun al noţiunii de elasticitate este sinonim cu distensibilitatea (complianţa) sensul ei fizic este sinonim cu elastanţa (rezistenţa elastică).

Se descrie o complianță statică și una dinamică sau funcțională (tabelul 43.V).

Tabelul 43.V

Valorile normale ale parametrilor retracției elastice a plămînilor

— Complianța statică: limite 150—400 (medie: 240) ml/cm H_2O
— Complianța specifică CRF: limite 40—116 (medie: 78) ml/cm H_2O
— Complianța specifică CPT: limite 17—43 (medie: 27) ml/cm H_2O
— Presiunea inspiratorie maximă: limite 14,5—41 (media: 25,2) cm H_2O
— Coeficientul de retracție: limite 2,1—5,9 (medie: 3,6) cm H_2O/l

Complianța statică exprimă distensibilitatea pulmonară măsurată în apnee (= flux aerian nul).

Pentru a o determina se măsoară presiunea intraesofagiană (practic egală cu presiunea intrapleurală) la sfîrșitul unei expirații liniștite și după inspirarea unui anumit volum de aer. Măsurătorile se repetă de mai multe ori, cu volume inspiratorii din ce în ce mai mari. Complianța statică poate fi determinată și pe curbe de volum-presiune înscrise însă în respirație lentă, adică în condiții cvasistatice.

Complianța scade în:

— cazurile grave de fibroză pulmonară difuză, pînă la 10 ml/cm H_2O, adică 5% din valoarea normală, datorită atît reducerii volumului pulmonar, cît și a rigidității lui. La acești bolnavi, pentru o inspirație de 500 ml este nevoie de o presiune „negativă" intrapleurală de 50 cm H_2O care, neputînd fi realizată timp îndelungat de musculatura inspiratorie, evoluează către hipoventilație;

— stări patologice însoțite de diminuarea volumului pulmonar (restricție) (tumori, pneumonie sau edem pulmonar) sau de obstrucție a căilor aeriene;

Complianța statică crește în emfizemul pulmonar, atunci cînd fibrele elastice din teritoriul alveolar sînt distruse, dar nu sînt înlocuite de fibre colagene. În aceste cazuri de emfizem, diminuarea retracției elsatice a plămînului duce la o expirație dificilă, chiar în absența unei obstrucții a căilor aeriene. Tulburarea de acest tip se evidențiază mai ales în expirațiile forțate.

Complianța dinamică (sau funcțională) este măsurată pe curbe de volum—presiune, înscrise continuu, în condiții de ventilație. Ea se măsoară deci cînd intervin și rezistențele la fluxul aerian din căile respiratorii. În condiții normale nu există diferențe notabile între complianța statică și cea dinamică, nici chiar la frecvențe respiratorii foarte mari (pînă la 60 resp./min).

La bolnavii cu sindroame obstructive apare o diferență între valorile celor două complianțe (cea dinamică fiind mai mică), care se accentuează mult la frecvențele respiratorii mari. În aceste condiții se impune măsurarea pletismografică a rezistenței căilor aeriene (vezi pag. 763).

Mărimea complianței depinde de volumul plămînilor.

În exemplul din figura 43.7 (100 ml/5 cm H_2O) revine pentru fiecare din plămîni (considerîndu-i egali ca volum și proprietăți elastice) 500 ml/5 cm H_2O, deci o complianță mai mică: 100 ml/1 cm H_2O; pentru un lob al plămînului drept revine o modificare de volum de 500:3 = 170 ml, deci o complianță de 170 ml/5 cm H_2O = 33 ml/1 cm H_2O.

Deci, valoarea complianței poate fi expresivă pentru distensibilitatea țesutului pulmonar numai dacă este raportată la volumul pulmonar.

Raportul complianță/volum pulmonar (CPT sau CRF) este denumit complianță specifică (tabelul 43.V). Acesta scade în cazurile în care țesutul pulmonar devine mai puțin distensibil, mai rigid, adică în diversele fibroze interstițiale sau pleurale (fibrele colagene sau conjunctive se caracterizează printr-un raport lungime/tensiune, deci volum/presiune, diferit de cel al fibrelor elastice).

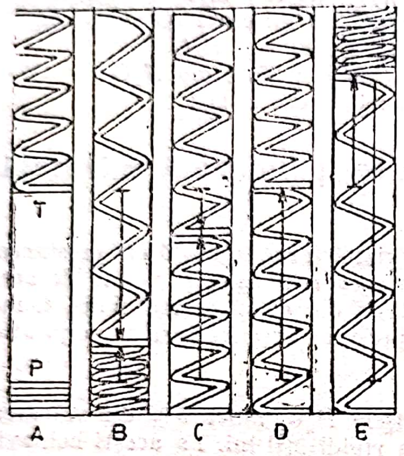


Fig. 43.8. — Schema rezistențelor elastice ale plămînilor (P) și cutiei toracice (T). A, Torace deschis; B, expirație maximă; C, CRF; D Inspirație; E, Inspirație profundă (după Knowless și colab. (citat de Comroe, 1968)). A. deschiderea cavității pleurale colabază plămînul. B. într-o aspirație maximală, plămînul conține volumul rezidual, ambele arcuri sînt întinse, mai ales cel al cutiei toracice, astfel încît inspirația următoare va fi făcută și cu ajutorul arcului (forței elastice) cutiei toracice; C. după expirarea unui volum curent normal, plămînul conține capacitatea reziduală funcțională, arcul cutiei toracice este puțin întins, iar cel al plămînilor ceva mai mult; D. inspirația următoare a volumului curent normal se va face cu ajutorul foarte slab al arcului cutiei toracice, pînă la completa lui destindere (poziție identică cu cea din compartimentul A), la sfîrșitul inspirării volumului curent; expirația următoare se va face numai datorită retracției arcului plămînilor; E. într-o inspirație profundă, arcul plămînilor se întinde foarte mult iar cel al cutieri toracice se comprimă foarte mult. De data aceasta, expirația se face datorită atît decomprimării arcului cutiei toracice, cît și retracției arcului plămînilor.

Complianța poate măsura atît elasticitatea plămînului cît și pe cea a cutiei toracice, ca fiind forțele elastice cele mai importante pentru exprimarea bifazică a mișcărilor ventilatorii (fig. 43.8). Din relația celor două elasticități (pulmonare și toracică) rezultă complianța totală a arborelui toraco-pulmonar:

$$\frac{1}{\text{complianța totală}} = \frac{1}{\text{complianța pulmonară}} + \frac{1}{\text{complianța toracică}}$$

Valorile normale pentru bărbatul tînăr sînt: complianța totală: 100 ml/cm H_2O; complianța pulmonară: 200 ml/cm H_2O; complianța toracică: 200 ml/cm H_2O.

Complianța toracică este scăzută în:
- — toate formele de cifoscolioză;
- — sclerodermia cu localizare toracică, în bolile cu spasticitate a musculaturii toracice (boala Parkinson, miotonie);
- — bolile abdominale cu poziție înaltă a diafragmului(care face și el parte din pereții cutiei toracice);
- — sindromul Pickwick (perete toracic mai rigid din cauza stratului gros de țesut adipos și a poziției înalte a diafragmului).

Rezistența la fluxul de aer. Forțe vîscoase

Aerul se comportă ca un lichid cu viscozitate redusă. Legea care guvernează rezistența la fluxul de aer prin tuburi este aceiași cu legea rezistenței la fluxul de lichide și anume, legea lui Poiseuille: ΔP (în dine/cm^2) $= \frac{V \cdot 8n \cdot l}{\pi \times r^4}$.

Aplicată la fluxurile laminare (neturbulente) diferența de presiune (ΔP) între începutul și sfîrșitul tubului, necesară deplasării unui volum de lichid, este direct proporțională cu acest volum (V), cu vîscozitatea lichidului (n) și cu lungimea tubului (l) și invers proporțională cu puterea a 4-a a razei tubului (r). Din această cauză, raza tubului este de o importanță deosebită pentru rezistența la flux: dacă lungimea tubului crește de 4 ori presiunea trebuie să crească tot de 4 ori, dar dacă raza tubului se înjumătățește presiunea care menține fluxul constant trebuie să crească de 16 ori.

Asemănarea căilor aeriene cu tubul lui Pouiseuille nu este decît foarte aproximativă, deoarece în acestea fluxul de aer devine adesea turbulent — mai ales la bifurcațiile bronhiilor și la strîmtorile fiziologice (glotă) sau patologică (stenoze bronhice) (vezi pag. 676).

Determinarea rezistenței la flux a căilor aeriene (denumită și rezistență) se face pe baza analogiei cu legea lui Ohm din electricitate:

$$\Omega = \frac{\text{Volți (diferența de tensiune a curentului)}}{\text{Amperi (intensitatea curentului)}} \text{ și anume } R = \frac{\Delta P \text{ (diferența de presiune)}}{V \text{ (volumul curent)}}.$$

Diferența de presiune este cea dintre presiunea din gură și cea din alveole, determinabilă prin pletismografia corporală, pe baza legii Boyle-Mariotte (fig. 43.6 și 43.9).

Trebuie subliniat că presiunea intraalveolară nu este identică cu cea intrapleurală (esofagiană); diferența dintre ele este dată de presiunea necesară învingerii rezistenței tisulare a plămînilor. Dacă se recalculează rezistența față de presiunea intrapleurală (esofagiană), se determină *global* rezistența *căilor aeriene + rezistența tisulară pulmonară;* la omul normal, raportul dintre ele este de aproximativ 80% din rezistența globală.

Rezistența totală a căilor aeriene, determinată la adultul sănătos prin pletismografie corporală, este în medie de $1{,}85 \pm 1{,}25$ cm H_2O/l/sec; cifrele indică o dispersie mare a valorilor.

Rezistența totală a căilor aeriene este produsă 85% (1,6 cm H_2O) de căile mari și numai 15% (0,25 cm H_2O) de căile mici, contrar părerii clasice a lui Rohrer. Într-o creștere de 6 ori a rezistenței căilor mici, (1,5 cm H_2O), rezistența totală poate rămîne încă în limite normale ($1{,}6 + 1{,}5 = 3{,}1$ cm H_2O/P/l).

Factorii care influențează rezistența căilor aeriene sînt variați; unii o cresc, alții o scad (tabelul 43.VI).

Tabelul 43.VI

Modificări ale rezistenței la fluxul de aer

Creștere:

- contracția musculaturii bronhice și/sau bronhiolare (astm bronhic, bronhită)
- edemul inflamator al mucoasei bronhice și/sau bronhiolare (bronhită, bronhiolită) sau edem prin stază în venele bronhice (insuficiența cardiacă stîngă)
- obstrucția căilor aeriene prin secreții, lichid de edem sau corp străin
- fibroza stenozantă sau compresia bronhiilor și/sau bronhiolelor
- colabarea sau cudarea bronhiilor și/sau bronhiolelor prin pierderea țesutului de susținere (cartilaginos, elastic)

Scădere:

- creșterea volumului pulmonar, (la expansiunea plămînilor căile aeriene se lărgesc)
- mecanic, prin forțele de tracțiuni peribronhice și peribronhiolare (presiunea subatmosferică intrapleurală și transpulmonară)
- reflex, prin scăderea tonusului musculaturii bronhice și bronhiolare în cursul inflației

Valoarea reciprocă a rezistenței, $\frac{1}{R}$ — conductanța, se modifică direct proporțional cu capacitatea respiratorie funcțională (CRF). Aceasta este posibil prin faptul că elementele cartilaginoase din trahee, bronhii și bronhiole au forme de inele incomplete sau plăci, permițînd modificări de calibru, iar bronhiolele, care au un diametru interior sub 1 mm, nu posedă decît tunica musculară. Într-o inspirație normală, rezistența căilor aeriene scade măsurabil, iar spre sfîrșitul expirației crește.

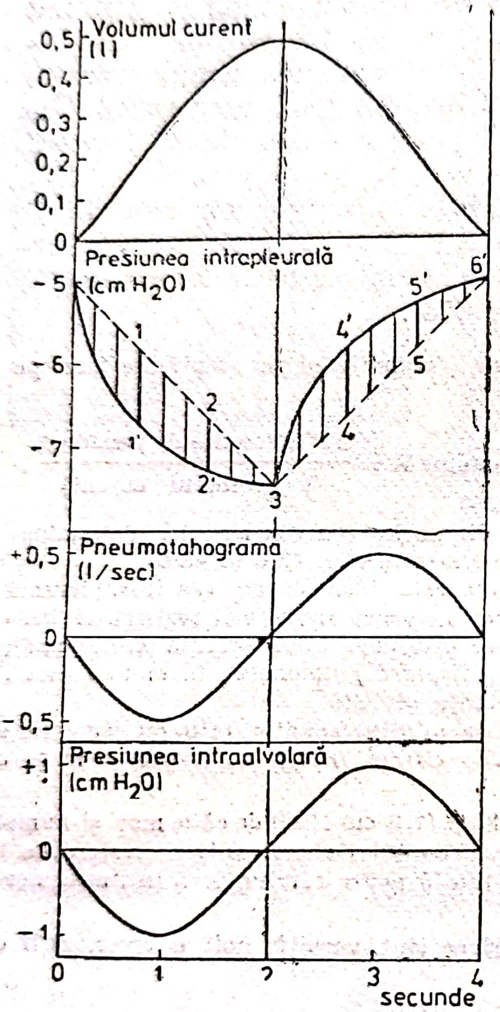


Fig. 43.9. — Modificările de volum și presiune în cursul unui ciclu respirator. De fapt, expirația durează mai mult decît inspirația și curba vitezei fluxului aerian — pneumotahograma nu are o formă sinusoidală. Din curba pneumotahogramei reiese că fluxul aerian este egal cu zero în 3 puncte, și anume la schimbările de sens ale fluxului: la începutul inspirației (0) la sfîrșitul inspirației (2) și la sfîrșitul expirației (4) (egal, de fapt, cu primul). În aceste momente presiunea intraalveolară este egală cu presiunea atmosferică. Dacă nu ar exista rezistențele de frecare împotriva fluxului aerian, presiunea intrapleurală ar scădea linear în cursul inspirației, de la −5 la −7,5 cm H_2O (linia punctată 0—1—2—3) și ar crește linear în expirație, de la −7,5 la −5 cm H_2O (linia punctată 3—4—5—6). În realitate, în cursul inspirației, presiunea intrapleurală este mai accentuat subatmosferică (linia continuă 0—1′—2′—3), ar în cursul expirației ceva mai ridicată (linia continuă 3 — 4′ —5′ —6), pentru că este necesar un plus de presiune pentru învingerea rezistențelor de frecare împotriva fluxului aerian. Numai la punctele cu flux nul, presiunea intrapleurală se opune doar rezistențelor elastice.

Diferența de rezistență a căilor aeriene în inspirație și expirație explică de ce, pe o spirogramă normală, cu desfășurarea rapidă a hîrtiei și înscrierea unei inspirații maximale și unei expirații forțate, curba inspiratorie este o linie directă, rapid ascendentă, iar cea expiratorie, o curbă inițială la fel de rapidă, însă în ultima treime a expirației mult mai lent descendentă. La bolnavii cu disfuncții obstructive (emfizem, bronhiolită, astm), această lentoare a curbei expiratorii se accentuează paralel cu gradul obstrucției.

Determinarea volumului expirator maximal (VEM) (tabelul 43.VII) (care indică capacitatea de eliminare forțată a aerului din plămîni) permite măsurarea gradului de obstrucție a căilor aeriene și deci informarea directă asupra rezistenței la flux pe care o opune conductul aerian.

Volumul expirator maximal se determină cel mai frecvent pe prima secundă a expirației (VEM/1 sec = VEMS) (fig. 43.2) corectat (BTPS) * se exprimă în ml și procente din

---

* BTPS = presiunea barometrică în condiții de saturație cu vapori de apă la temperatura corpului.

Tabelul 43.VII

Debitele ventilatorii

Denumire	Definiție	Metode de determinare	Valori normale	Abatere patologică	Interpretare
1	2	3	4	5	6
I. Debitul expirator maxim instantaneu de vîrf (PEFR)	Fluxul de aer maxim $(l \cdot s^{-1})$ realizat în cursul unei expirații complete	Pneumotahografie	variază cu : — sexul — vîrsta la copii cu înălțimea	scăderea cu mai mult de 2 abateri standard față de medie	Scăderea PEFR poate fi determinată de : — diminuarea forței de contracție a mușchilor ventilatori ; — diminuarea (restricția) volumului pulmonar ; — stenoze ale căilor aerifere ; — micșorarea reculului elastic pulmonar.
II. Debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV (VEma x x50)	Fluxul de aer maxim $(l \cdot s^{-1})$ atins în cursul unei expirații complete și forțele în momentul în care s-a eliminat 50% din CV	id.	id.	id.	Scăderea VEmx poate fi determinată de : — creșterea rezistenței la flux în căile aerifere periferice, — micșorarea reculului elastic pulmonar, — diminuarea volumului pulmonar.
III. Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)	Volumul de aer eliminat din plămîni în prima secundă a unei expirații complete (ml). Este exprimat și ca raport VEMS x 100/CV	Spirografie	variază cu : — sexul — vîrsta — înălțimea (v. tabelul 43.III)	Scăderea cu 20% față de normal	Scăderea VEMS poate fi determinată de : — scăderea CV (restricție volumetrică) : raportul VEMS/CV rămîne normal ; — stenoze ale căilor aerifere și/sau — micșorarea reculului elastic pulmonar ; raportul VEMS/CV scade (obstrucție). — asocierea precedentelor.

tabelul 43.VII continuare

1	2	3	4	5	6
IV. Volumul inspirator maxim pe secundă (VIMS)	Volumul de aer inspirat în prima secundă a unei inspirații maxime și rapide (ml)	Spirografie	egal cu CV	scădere	Scăderea VIMS se întîlnește în stenozele laringo-traheale fixe ori variabile, extratoracice
V. Debitul expirator mediu între 25 și 75 % CV (VEM 25 –75)	Volumul de gaz expirat în jumătatea mijlocie a CV în cursul unei expirații maxime și forțate, raportată la timp	Spirografie	variază cu CV	scădere	v. VEMS
VI. Ventilația maximă (Vmx)	Volumul maxim de aer ($l \cdot min^{-1}$) care poate fi mobilizat într-un minut, cînd subiectul examinat ventilează cît poate de adînc și de rapid.	Spirografie, gazometrie sau pneumotahografie pt. Vmx dir sau VEMS x 30 pt.Vmx.ind.	variază cu : — sexul — vîrsta — înălțimea	scădere cu 20 % față de normal	Scăderea Vmx poate fi determinată de : — reducerea CV și a complicației pulmonare sau/și de — creșterea rezistenței la flux.

valoarea teoretică (tabele în funcție de sex, vîrstă și talie). Acest parametru indică, atunci cînd este scăzut, o disfuncție ventilatoare, în general. VEMS este scăzut atît în cazul unei diminuări excesive a capacității vitale, în absența obstrucției (disfuncție ventilatoare restrictivă), cît și în cazul unei capacități vitale normale, însoțite de o obstrucție a căilor aeriene mari și/sau mijlocii (disfuncție ventilatoare obstructivă).

Pentru diferențierea disfuncțiilor obstructive și mixte s-a introdus exprimarea VEMS/CV × 100 (Tiffeneau), care poartă și numele de „indice de permeabilitate bronhică''. La omul normal, VEMS trebuie să nu fie mai mic de 80% din CV.

Alți autori folosesc volumul expirator maximal între 0,25 și 0,75 secunde (VEM = = 0,25—0,75 sec) sau pe 3 secunde (VEM = 3 sec), debitul (l/min) în timpul expirației forțate a primului litru de aer, după eliminarea primelor 200 ml (adică 200—1 200 ml) sau debitul (l/min) la mijlocul (50%) expirației forțate (DME normal = 400—600 l/min). Marele avantaj al acestei metode este simplitatea și reproductibilitatea ei, la testările de rutină; singurul dezavantaj este acela că, spre deosebire de pletismografia corpotală, este necesară colaborarea bolnavului.

Obstrucția căilor aeriene se repercutează și asupra duratei expirației. La omul normal expirația durează de 1—2 ori mai mult decît inspirația; la bolnavii suferind de obstrucție, sau cu diminuarea complianței plămînilor și/sau toracelui, durata expirației crește.

Afectarea selectivă a segmentului bronhic distal cu creșterea consecutivă a rezistenței la flux în acest teritoriu („boala căilor aeriene mici'') scapă spirometriei clasice (VEMS/CV x 100 normal), ca și determinării pletismografice a rezistenței totale a căilor aeriene (vezi mai sus); ea se evidențiază în principal prin determinarea complianței dinamice a „volumului închis'' și a diferenței alveolocapilare în presiunea O_2. Dintre metodele spirografice, singura indicativă pentru creșterea rezistenței la flux în segmentul bronhial distal este DME 25—75% CV.

În epoca de dinainte a răspîndirii înregistrării VEMS și raportului VEMS/CV x 100, s-a folosit pe scară largă determinarea *ventilației maxime voluntare* (VMV sau Vmax), denumite și debit respirator maximal (DRM) adică volumul maxim de aer ce poate fi ventilat voluntar timp de 10—15 sec și înmulțit cu șase respectiv patru, pentru a obține ventilația/min. Subiectul trebuie lăsat să-și aleagă singur frecvența și profunzimea respirațiilor; de regulă se realizează debitul maximal cu 40—70 respirații/min. și cu un volum curent egal cu 50% din CV. Volumul obținut se exprimă în % din valoarea teoretică (patologic, sub 75%). Întregistrarea corectă a Vmax cere precauții tehnice deosebite (valve cu rezistență minimă) și este obositor pentru subiect, motive pentru care metoda a fost aproape unanim abandonată.

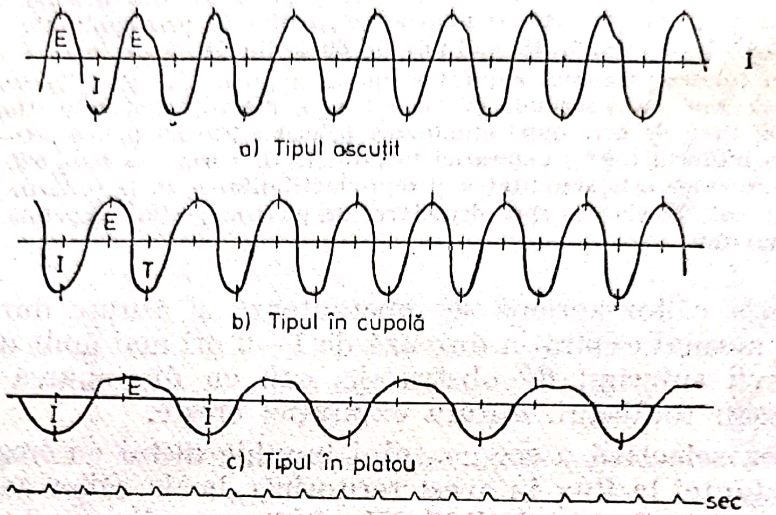
Pneumotahografia este tot o metodă de punere în evidență a obstrucției căilor aeriene. Spre deosebire de spirogramă care, din punct de vedere matematic, este o curbă integrativă care înregistrează volume respiratorii, pneumotahograma este o curbă diferențială care înregistrează vitezele fluxului de aer inspirat. În același timp, ea permite înregistrarea exactă a duratei și formei fazelor respiratorii, precum și măsurarea volumului inspirator și expirator (prin planimetrare, operație care realizează operația de integrare) (fig. 43.10).

Folosind duratele dintre momentele de culminare ale vitezelor (segmente I—E și E—I din fig. 43.10), Motley și Tomashelski (1952) descriu două tipuri de modificări patologice:

— tipul obstructiv, în care valoarea raportului I—E/E-I este mai scăzută, prin creșterea accentuată a segmentului E—I;

— tipul întîlnit în scăderea distensibilității (complianței) parenchimului pulmonar, în care valoarea raportului I—E/E—I este mult crescută prin alungirea segmentului I—E și reducerea semgentului E—I.

În mod normal, raportul I—E/E—I este aproximativ egal cu 1.


a) Tipul ascuțit

b) Tipul în cupolă

c) Tipul în platou

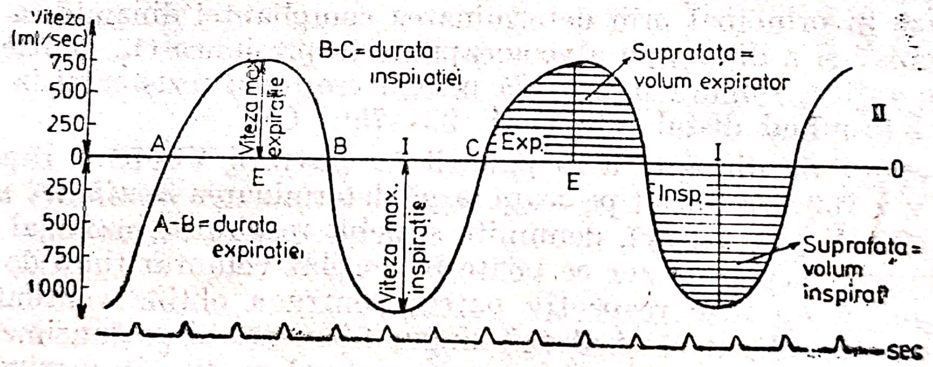


Fig. 43.10. — Trei tipuri de pneumotahograme normale (I) și principiul pneumotahogramei (II).

Principiul fizic al înregistrării constă în realizarea unei diferențe de presiune în fluxul respirat. Această diferență de presiune este obținută prin frecare și este direct proporțională cu viteza de circulație a aerului. Ea se realizează ca într-un tub Venturi, fie prin interpunerea unei stenoze inelare (model Hochrein) sau a unui ecran de sîrmă (model Silverman), fie prin divizarea curentului de aer într-un număr de tuburi paralele (model Fleisch). Înregistrarea diferenței dintre presiunea dinaintea stenozei și cea de după se face cu ajutorul unui manometru diferențial și al unui dispozitiv de înscriere.

DIFUZIUNEA GAZELOR RESPIRATORII (O_2 ȘI CO_2)

Procesele biofizice și biochimice ce au loc în vederea trecerii gazelor atmosferice în sînge și din sînge în atmosferă, printr-o membrană permeabilă definesc difuziunea gazelor.

Difuziunea gazelor include două faze : gazoasă (trecerea canal alveolar → alveolă, și invers) și lichidă (prin membrana alveolo-capilară sau bariera aer-sînge).

Factori ce condiționează difuziunea gazelor

Astfel că în cadrul difuziunii gazelor pot fi discutate două aspecte, care devin și factori ce condiționează fenomenul : 1. structura și funcția membranei alveolo-capilare și a barierei aer-sînge, în general și 2. legile fizice după care are loc difuziunea.

Legile fizice ce guvernează schimburile respiratorii

Legea Boyle-Mariotte. Presiunea sub care se găsește un gaz într-un spațiu închis variază invers proporțional cu volumul său, atunci cînd temperatura este constantă. Astfel că $P \cdot V = \text{constant}$.

Legea Gay-Lussac-Charles. Volumul unui gaz la presiune constantă este proporțional cu temperatura lui absorbită. Aceasta înseamnă că un gaz într-un spațiu închis își mărește presiunea cu creșterea temperaturii.

Legea Dalton, a presiunii parțiale. Într-un amestec de gaze, fiecare gaz se comportă ca și cum ar ocupa singur volumul dat. Aceasta face ca determinările separate pentru O_2 să nu le influențeze pe cele pentru CO_2.

Legea difuziunii gazelor stipulează tendința unui gaz de a își egaliza concentrația moleculară într-un spațiu dat. Dat fiind faptul că în aerul inspirat O_2 are o presiune parțială de 158,3 iar în sîngele venos de numai 40, scurgerea O_2 se va face în sensul canal alveolar → alveolă → sînge. Fenomenul este invers pentru CO_2 : acesta va difuza din sînge spre alveolă (tabelul 43.VIII).

Tabelul 43.VIII

Presiunile parțiale ale gazelor respiratorii (mm Hg)

O_2	Aer inspirat	Aer expirat*	Aer alveolar	Sînge arterial	Sînge venos
O_2	158,3	116	105(100)	96—99**	40 (37)
CO_2	0,3	30	40	40	46
N_2	996,4	575	568	547	570
H_2O (vapori)	5	39	47	47	47
Total	760	760	760	730	703

* Se consideră în prezent că, în condiții fiziologice, sîngele care părăsește capilarul pulmonar are o tensiune de O_2 similară celei alveolare.

** Aerul expirat este aerul alveolar plus spațiul mort

Deci, O_2 difuzează spre alveole și CO_2 spre canalele alveolare. Pe de o parte, cînd distanța de parcurs spre difuziune este mare, de exemplu de la alveole la gură, viteza de difuziune fiind mult prea mică, nu produce schimbări gazoase utile, de unde necesitatea ventilației. Pe de altă parte, alveolele sînt scurte și au diametrul redus (diametru de aproximativ 100 μm) încît orice diferență de concentrație (presiune parțială) a gazelor între centrul și periferia alveolei este egalizată într-o fracțiune de secundă. În emfizemul pulmonar însă, cînd septuri interaalveolare au fost distruse și mai multe alveole confluează, distanța de difuziune se lungește mult, astfel că înăuntrul bulelor (rezultate din confluența mai multor alveole) apar inegalități ale presiunii alveolare a O_2: de exemplu, la o distanță de difuziune de 0,5 mm, omogenizarea este aproape completă (80 %) după 0,002 s, iar la o distanță de 7 mm este similară numai după 0,38 s.

Legea Henry, a coeficientului de solubitate. La temperatură constantă, cantitatea de gaz care se dizolvă într-un lichid dat este proporțională cu presiunea parțială a gazului. Raportul între coeficientele de solubilitate în apă ale CO_2 (0,592) și O_2 (0,0244) este de 24,3.

Legea Graham, a coeficientului de absorție, definește mărimea volumului care difuzează pe o distanță și o suprafață, în intervalul de timp, la 1 atmosferă (pentru O_2: 23—45 cm^3/1 μm/1 cm^2/min/1 atm. Legea Graham definește și viteza de difuziune. Aceasta din urmă depinde și de legea Henry: viteza de difuziune este direct proporțională și cu coeficientul de solubilitate.

Viteza de difuziune a gazelor în aer este invers proporțională cu rădăcina pătrată a greutății lor moleculare. Conform acestei legi, pentru O_2 și CO_2 vitezele relative de difuziune sînt deci: $O_2 : \sqrt{32} = 5{,}65$ și $CO_2 : \sqrt{44} = 6{,}63$, de unde reiese că gazul alveolar (O_2) difuzează ceva mai repede decît CO_2.

Cînd difuziunea are loc prin două faze (gazoasă și lichidă) *viteza de difuziune a unui gaz este direct proporțională cu radicalul greutății moleculare a gazului* (legea lui Graham):

Viteza de difuziune a CO_2 este $0{,}592 \cdot 6{,}63$ iar viteza de difuziunea O_2 este $0{,}0244 \cdot 5{,}65$. Deci în comparație cu O_2, CO_2 are o viteză de difuziune alveolocapilară de aproximativ 25 ori mai mare (înăuntrul alveolei, în aer, CO_2 difuzează mai încet decît O_2). Din această cauză, din difuziunea CO_2 nu rezultă aproape niciodată probleme clinice. Fac excepție bolnavii care, prezentînd tulburare atît de gravă de difuziune, nu pot fi menținuți în viață decît prin inhalare de O_2 pur.

Structura și funcția barierei aer-sînge

Lungimea căii de diftziune (grosimea membranei alveolocapilare) (tabelul 43.IX). Pînă să ajungă la molecula de Hb, cu care se leagă chimic, molecula de O_2 din gazul alveolar trebuie să parcurgă stratul de surfactant care tapisează alveola, epiteliul alveolar, endoteliul capilar, un strat de plasmă din sîngele capilar, membrana și lichidul intracelular ale eritrocitului. Grosimea normală a membranei alveolocapilare formată din epiteliul alveolar și endoteliul capilar cu membranele lor bazale este de 0,5—0,8 μm (fig. 43.11).

Tabelul 42.IX

Morfohistologia barierei aer—sînge

pelicula lichidiană tensioactivă (surfactantul pulmonar)
eliteliul alveolar (vezi pag. 672)
lamina lucida
lamina densa
zona difuză
membrana bazală a capilarului
endoteliu capilar
plasma
membrana plasmatică a eritrocitului

În cazuri patologice (bloc alveolocapilar) ea poate să ajungă la 3—4 μm.

Membrana este în mod normal groasă de aproximativ 4 μm, în zonele în care se află nucleii celulelor epi- și entoteliale. Foarte probabil că în aceste zone nu are loc un schimb rapid de gaze.

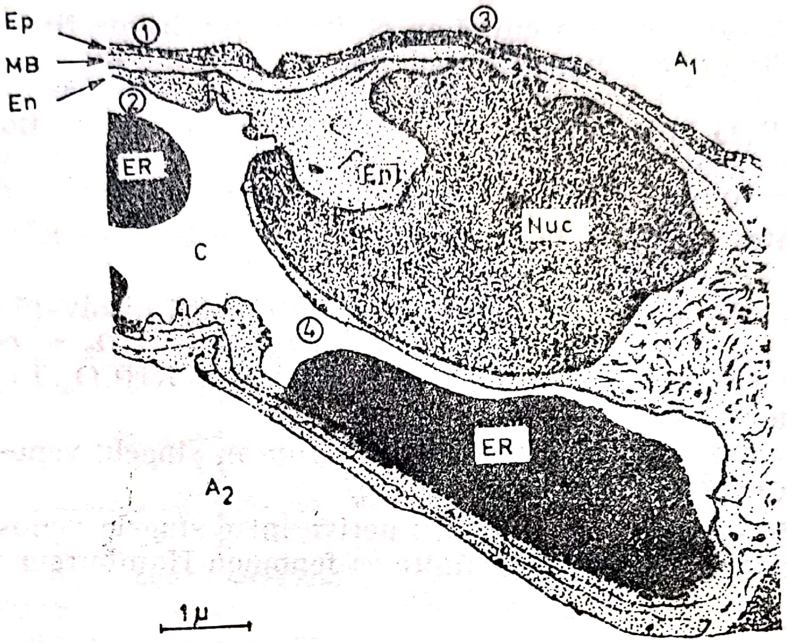


Fig. 43.11. — Sept interalveolar din plămîn de șoarece matur (imagine de microscopie electronică). A_1 și A_2 — alveole; C = capilar; ER = eritrocit; Ep = epiteliu alveolar; MB = membrană bazală; En = endoteliu capilar; Nuc = nucleul unei celule endoteliale. Distanța dintre punctele 1 și 2, care desparte aerul alveolar de sînge este de 0,5 μm.

Mărimea suprafeței de difuziune (aproximativ 70 m^2) * este constituită numai din alveolele ventilate și în contact cu capilarele perfuzate.

Această suprafață este redusă în emfizemul pulmonar, cînd o parte din septurile interalveolare și capilare este distrusă precum și atunci cînd teritorii alveolare nu sînt ventilate sau nu sînt perfuzate. În efort, se deschid capilarele de rezervă la fel, atunci cînd o arteră, pulmonară este obstruată se deschid capilarele de rezervă ale plămînului opus, astfel încît suprafața de difuziune se normalizează destul de rapid.

Funcționalitatea barierei aer-sînge depinde și de alți factori : timpul de contact dintre sîngele capilar și gazul alveolar (normal 0,7—0,8 secunde) și forma curbei de disociație a HbO_2, deplasată la stînga (pleionectică) ca urmare a creșterii pH, ceea ce facilizează încărcarea cu O_2 (invers ca la țesuturi).

Faza sanguină a difuziunii gazelor respiratorii

În cadrul fazei sanguine a difuziunii gazelor prin bariera aer-sînge (deci pînă după pătrunderea O_2 și CO_2 în eritrocit, respectiv alveolă) pot fi discutate : formele de transport ale gazelor, fenomenul de fixare-disociere și schimburile efective de gaze.

---

* După unii autori suprafața alveolară „efectivă", adică cea lipsită de interpoziția nucleilor, este de numai 40 m^2.

Oxigenul este transportat dizolvat, ca atare (O_2), și combinat cu hemoglobina, sub formă de oxihemoglobină (O_2Hb). Sub această din urmă formă, O_2 este prezent într-o cantitate de 70 de ori mai mare ca cea dizolvată. Oxigenul se leagă de atomul de Fe al Hb dar nu-și schimbă structura, rămînind O_2 molecular. 1 g Hb leagă 1,38 ml O_2.

O_2 se fixează după o curbă în S italic (curba de fixare), care depinde de legile fizice enumerate mai sus. La presiune O_2 de 100 mmHg, Hb se saturează. La 20—50 mmHg disocierea O_2 este mare. Fixarea depinde și de PCO_2, pH (acestea din urmă generează efectul Bohr), temperatură, săruri, acid DPG (care crește capacitatea de legare, vezi și pag. 86 325), Hipercapnia și acidoza aplatizează curba și cresc rata disocierii O_2.

Cantitatea totală de O_2 existentă în sînge este 850 cm^3; lipsa ventilației antrenează moartea în 3—5 min.

Bioxidul de carbon este transportat sub formă dizolvată (2,75 ml/dl) și combinată în eritrocit și în plasmă. În eritrocit, CO_2 se combină sub formă de carbonat de Hb, carbHb, carbaminoHb și $KHCO_3$. În plasmă, CO_2 circula sub formă de $NaHCO_3$.

Fixarea CO_2 se face extrem de puternic în sîngele venos care și cedează greu CO_2 (spre deosebire de O_2).

CO_2 este implicat în schimburi active între sîngele venos și cel arterial. Aceste schimburi au fost definite ca fenomen Hamburger (fig. 43.12).

Capacitatea de difuziune pulmonară (Dp)

Prin analogie cu circuitele electrice, se poate afirma că difuziunea reprezintă o conductanță, iar valoarea ei reciprocă $\left(\frac{1}{Dp}\right)$ rezistența pe care o opune plămînul la transferul de gaz.

După legea lui Ohm: rezistența $= \frac{\text{diferența de presiune}}{\text{debit}}$ iar conductanța (capacitatea de difuziune) $= \frac{\text{debit}}{\text{diferență de presiune}}$. Astfel că pentru capacitatea de difuziune a O_2, relația este $DpO_2 = \frac{\text{ml } O_2\text{/min care trec din aolveole în capilare}}{PO_2 \text{ medie alveolară} - PO_2 \text{ medie capilară}}$.

Capacitatea de difuziune pulmonară se definește deci ca fiind numărul de ml de gaz transferat pe minut, raportat la diferența presiunilor medii de gaz în alveole și sîngele capilar.

Unii autori au propus înlocuirea termenului de difuziune prin cel de „factor de transfer".

În capacitatea de difuziune pulmonară (Dp) se disting două componente: una revine difuziunii prin membrana alveolocapilară (DM), a doua revine hematiilor din patul capilar (θVC). Între ele se stabilește relația:

$$\frac{1}{Dp} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta VC}.$$

Această ecuaţie constituie aplicarea legii sumării rezistenţelor în serie, din cadrul circuitelor electrice. Aproximativ jumătate din rezistenţa de difuziune depinde de hematiile din capilarele pulmonare.

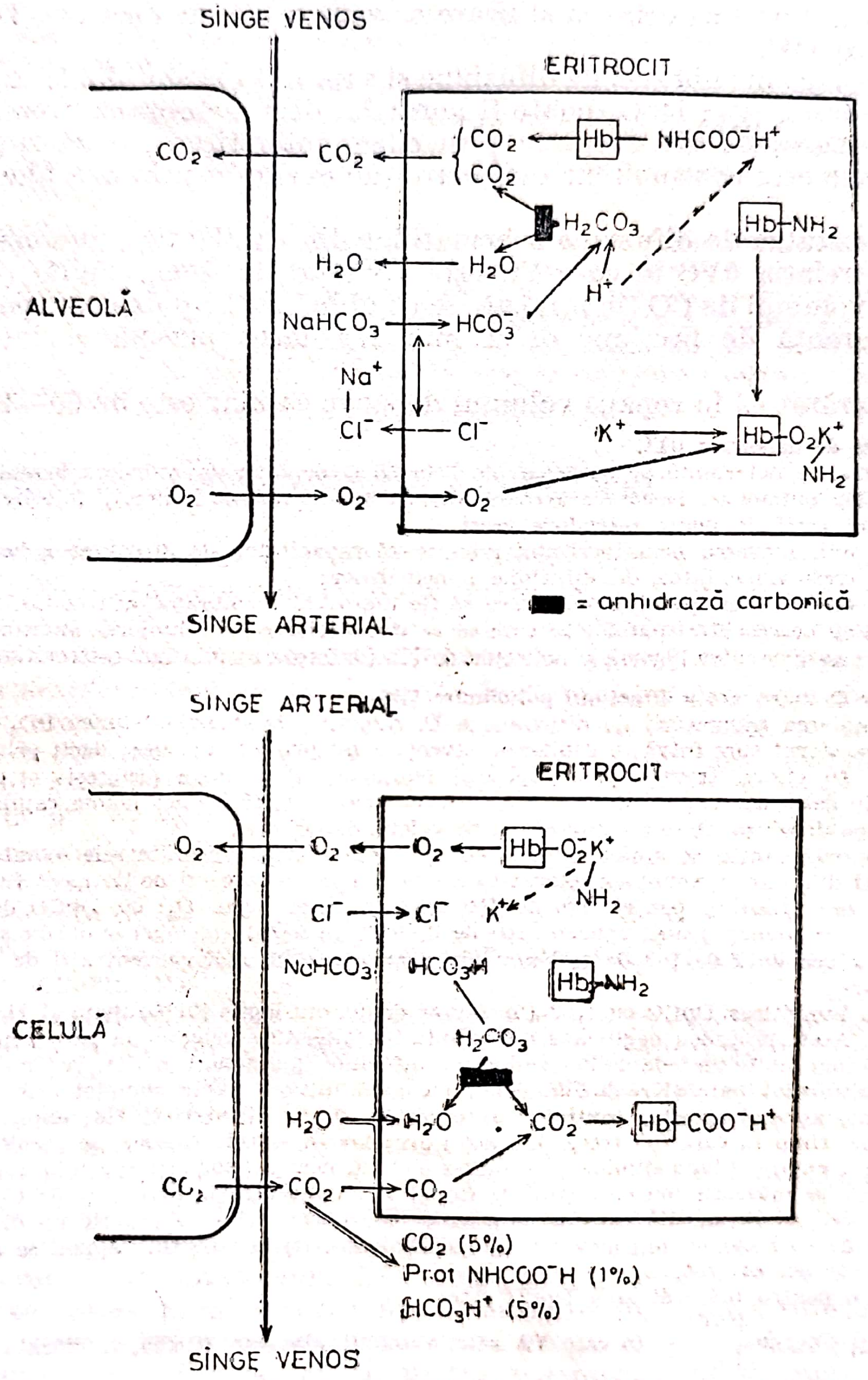

SÎNGE VENOS
ERITROCIT
CO2
CO2
CO2
CO2
Hb
NHCOO⁻H⁺
H2CO3
Hb-NH2
H2O
H2O
H⁺
ALVEOLĂ
NaHCO3
HCO3⁻
Na⁺
Cl⁻
Cl⁻
K⁺
Hb-O2K⁺
NH2
O2
O2
O2
SÎNGE ARTERIAL
= anhidrază carbonică
SÎNGE ARTERIAL
ERITROCIT
O2
O2
O2
Hb-O2⁻K⁺
K⁺
NH2
Cl⁻
Cl⁻
NaHCO3
HCO3H
Hb-NH2
CELULĂ
H2CO3
H2O
H2O
CO2
Hb-COO⁻H⁺
CO2
CO2
CO2
CO2 (5%)
Prot NHCOO⁻H (1%)
HCO3H⁺ (5%)
SÎNGE VENOS

Fig. 43.12.—Fenomenul Hamburger. Schimburile CO_2.

Capacitatea de difuziune a membranei (DM) se defineşte prin numărul de ml de gaz transferat pe minut, raportat la diferenţa presiunilor medii de gaz în alveole şi în plasma capilară (nu în sîngele total capilar, cum prevede definiţia Dp). Astfel delimitată, valoarea DM este direct proporţională cu suprafaţa membranei alveolocapilare şi cu coeficientul de solubilitate a gazului de membrană. Ea este invers proporţională cu grosimea membranei. Astfel că orice modificare a acestor factori modifică Dp prin modificarea DM.

Grosimea membranei de difuziune şi suprafaţa ei sînt doi factori care nu pot fi despărţiţi : DpO_2 poate fi normală, deşi membrana alveolocapilară este îngroşată (de exemplu prin edem interstiţial), dacă suprafaţa de difuziune este concomitent mai mare (de exemplu prin deschiderea de capilare).

Capacitatea de difuziune a hematiilor din capilarele pulmonare este redată de relaţia θVC în care VC este volumul de sînge capilar (în ml), iar θ este volumul de CO (în ml) care se combină cu 1 ml de sînge pe minut şi la o diferenţă de presiune de 1 mm Hg între plasmă şi interiorul hematiei.

S-a arătat că în repaus volumul de sînge capilar este de 60—100 ml.

Metode de măsurare θVC

In vitro, se determină pe suspensii de hematii şi depinde de valoarea hematocritului sîngelui capilar pulmonar. Deoarece această valoare nu se măsoară direct, folosirea valorii hematocritului periferic poate introduce erori.

În anemii, scăderea hematocritului micşorează capacitatea de difuziune a hematiilor. Policitemiile cresc capacitatea de difuziune a hematiilor;

Nu se descriu stări patologice în care să fie îngroşată membrana eritrocitară. Cu alte cuvinte, nu s-au descris stări patologice care să se caracterizeze prin lungirea anormală a căii de difuziune a gazelor între plasmă şi molecula de Hb (datorate membranei eritrocitare).

Metode de măsurare a difuziunii pulmonare (Dp).

Determinarea capacităţii de difuziune a O_2 (DpO_2) este dificilă, fiindcă PO_2 din sîngele venos amestecat care intră în capilarele alveolare nu poate fi măsurat decît prin cateterism cardiac. În cursul trecerii prin capilarul pulmonar, PO_2 creşte progresiv şi diferenţa
dintre PO_2 din gazul alveolar şi sîngele capilar scade progresiv. Presiunea medie capilară a O_2
se poate obţine direct printr-o serie întreagă de calcule laborioase.

Din această cauză, se aplică tehnica cu CO, care prezintă următoarele avantaje:

— PCO din sîngele venos amestecat este zero (cu excepţia celui de la marii fumători).

— CO are afinitate pentru Hb de 210 ori mai mare decît O_2: cu DpCO de numai
0,46 mm Hg (corespunzînd unei concentraţii de 0,065 % în gazul alveolar) se obţine saturaţia
Hb egală cu cea dată de PO_2 de 100 mm Hg (corespunzînd unei concentraţii de 14 % în
gazul alveolar);

— prin înmulţirea DpCO cu 1,23 (un factor dedus din legile lui Graham şi Henry), se
obţine DPO_2. Acest procedeu neglijează însă afinitatea diferită a celor două gaze pentru Hb.

Există mai multe metode de determinare a difuziunii pulmonare a CO; cea mai simplă
este cea a inspirului unic (Krogh-Forster). Ea constă într-un expir complet urmat de un
inspir maximal al unui amestec conţinînd aproximativ 0,3 % CO şi 10 % He; după o apnee
de 10 secunde, timp în care CO trece din gazul alveolar în sîngele capilar, se recoltează un
eşantion de gaz expirat (după eliminarea primilor 800 ml, necesari spălării spaţiului mort ana-
tomic), în care se măsoară concentraţiile de CO şi He. Concentraţia alveolară de CO, de la
începutul apneei, se obţine din calculul diluţiei de He (gaz inert care practic nu difuzează,
în intervalul de 10 secunde, din alveole), iar concentraţia de la sfîrşitul apneii se măsoară
în eşantionul de aer expirat.

Ecuaţia pentru măsurătoarea DpCO este:

$$DpCO = \frac{VA}{t \times 713} \cdot \log n \frac{FACOo}{FACOt}$$

în care VA este volumul alveolar (CRF); t, durata apneii
(sec); 713, presiunea barometrică minus presiunea vaporilor de apă; FACOo, con-
centraţia de CO la începutul apneii şi FACOt, concentraţia de CO în eşantionul de aer la
sfîrşitul apneii.

Relaţia pentru calcularea capacităţii de difuziune este:

$$DpCO = \frac{\text{ml CO/min care trec din alveole în capilare}}{\text{PCO medie alveolară} - \text{PCO medie capilară}}.$$

Cantitatea de CO (în ml) care se transferă, se calculează din concentrațiile de CO din aerul alveolar de la începutul și sfîrșitul apneii (în s) (vezi mai sus) și din volumul alveolar (capacitatea reziduală funcțională) determinat cu ajutorul diluției de He din amestecul inspirat.

Presiunea medie de CO în sîngele capilar este atît de mică, încît poate fi neglijată.

Presiunea medie alveolară a CO se calculează din concentrațiile de CO în aerul alveolar și din volumul aerului alveolar.

Valoarea medie normală a DpCO, pentru metoda inspirului unic, este de 25 ml/min/mm Hg (din care se poate calcula valoarea medie normală a DpO_2 de 31 ml/mm Hg). Dp variază cu vîrsta (D = 29,5 ml/min/mm Hg la 20 ani și 22,5 ml/min mm Hg la 50 ani) și cu suprafața corpului (probabil din cauza corelației dintre suprafața de difuziune și suprafața corporală).

Modificările fiziologice ale Dp, sînt date de variațiile volumului de sînge capilar pulmonar. Scăderi ale acestuia, și implicit ale Dp apar în ortostatism, respirarea sub presiune pozitivă, manevra Valsalva, vasodilatație splanhnică, sau cutanată, expunere la temperatură ridicată. Creșteri ale volumului de sînge capilar pulmonar, implicit ale Dp, apar în clinostatism (Dp cu 25% mai mare decît ortostatism), respirarea sub presiune negativă, manevra Müller. În efort, Dp crește prin deschiderea de noi teritorii capilare și/sau distensia capilarelor existente.

PERFUZIA CAPILARELOR ALVEOLARE

Perfuzia teritoriului alveolar * cu sînge venos amestecat, în vederea arterializării lui (preluare de O_2 și eliminare de CO_2) este principala funcție a micii circulații *. Din imensa ramificație capilară a arterelor pulmonare, capilarul pulmonar reprezintă ramificația de ordinul 24 (vezi cap. 45).

Capilarele alveolare au un perete foarte subțire și o suprafață totală de aproximativ 70 m². Volumul de sînge conținut în patul capilar pulmonar este de 70—100 ml (din totalul volumului, sanguin pulmonar de 600 ml) În cursul unui efort fizic maximal, debitul sanguin pulmonar poate să crească la 30—40 l/min, fără ca presiunea capilară să depășească presiunea coloid-osmotică și fără să apară edem pulmonar. Aceasta se datorește marii distensibilități a sistemului arterial pulmonar, precum și vasodilatației active arteriolare. În patul capilar alveolar, rezistența la fluxul sanguin scade prin dilatarea pasivă a capilarelor sau prin deschiderea de capilare anterior neperfuzate.

S-a arătat că, la efort, conținutul sanguin al capilarelor pulmonare crește de la 70 la 100 ml, prin deschidere și/sau dilatație de capilare; la bolnavii cu stenoză mitrală, capilarele pulmonare se pot dilata atît de mult încît încap în ele cîte 3—4 hematii alăturate, față de capilarul normal, prin care nu pot trece hematiile decît cîte una.

Perfuzia capilarelor alveolare se determină cu ajutorul pletismografiei corporale (fig. 43.13). S-a constatat astfel existența unui puls capilar normal în mica circulație spre deosebire de cea mare, unde în mod normal perfuzia este continuă și egală. Prezența pulsului capilar în circulația pulmonară se datorește micii rezistențe arteriolare din acest teritoriu. Pulsul capilar dispare cînd rezistența arteriolară crește și se instalează hipertensiune pulmonară. Invers, în circulația sistemică, pulsul capilar apare atunci cînd scade rezistența periferică (sindromul hiperchinetic din hipertiroidism, insuficiența aortică etc.).

---

* Aici se va trata numai perfuzia capilarelor alveolare, fiziopatologia micii circulații este expusă în cap. 45.

Informația asupra perfuziei teritoriului alveolar se obține și prin scintigrafia pulmonară efectuată cu macroagregate sau microsfere de albumină marcate cu ^{131}I sau ^{99}Tc care se injectează intravenos și embolizează temporar precapilarele pulmonare. Avantajul metodei este acela că permite o localizare regională a defectelor de perfuzie; indicațiile asupra perfuziei sînt însă exprimate în număr de impulsuri și nu în volum sanguin. În distrugerile patului capilar alveolar din cadrul emfizemului apar pe scintigramă zone hipo- sau chiar necaptane („reci"). Zone necaptane apar deasemenea în emboliile, trombozele și compresiile arteriale pulmonare.

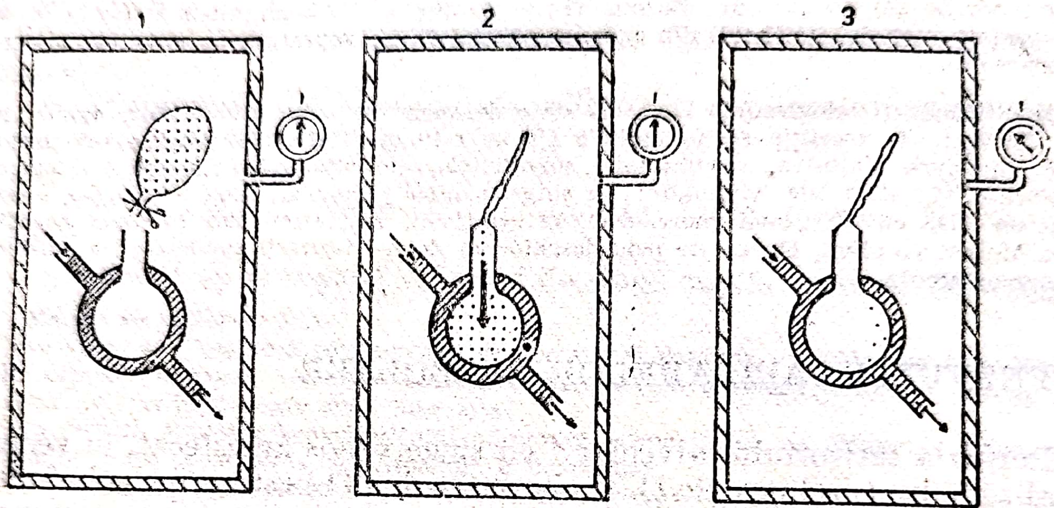


Fig. 43.13. — Determinarea perfuziei capilarelor alveolare, prin metoda pletismografiei corporale. Subiectul este închis într-o cabină în care presiunea este continuu măsurată și inscrisă de un manometru foarte sensibil (1). La comandă, subiectul inhalează dintr-un sac un amestec de 80% N_2O și 20% O_2 (2). Deoarece moleculele N_2O (punctele negre) trec imediat după inhalare în sîngele capilar pulmonar, presiunea totală a gazelor din cabină scade, scădere care este înregistrată continuu (3). Dacă se cunoaște volumul aerului alveolar (determinat tot pletismografic — fig. 43.6), presiunea alveolară de N_2O și solubilitatea N_2O în sînge, se poate calcula perfuzia capilară pulmonară în fiecare moment al activității cardiace.

Pentru schimburile gazoase, timpul de contact între sîngele din capilarele pulmonare și gazul alveolar joacă un rol important. Cînd patul capilar este diminuat și debitul cardiac practic, nemodificat, sîngele trebuie să străbată mai rapid restul capilarelor.

Roughton a determinat cu ajutorul metodei cu CO, timpul normal de contact între sîngele capilar și aerul alveolar: 0,7–0,8 s; un timp de contact sub 0,35 s; apare în cazurile grave de emfizem, cînd schimbul de gaze este tulburat. O astfel de scurtare a timpului de contact se repercutează la început numai asupra O_2, deoarece CO_2 difuzează de 20 ori mai repede cît O_2. Dacă PO_2 din sîngele venos amestecat este însă diminuată (efort), oxigenarea lui poate fi insuficientă și la o durată de contact mai puțin scurtată. Din aceste date ale lui Roughton, se poate deduce că, la o creștere a debitului cardiac cu ceva mai mult decît dublul, ar apărea hipersaturație arterială de O_2; de fapt, aceasta nu se poate produce nici la creșteri de 3–4 ori ale debitului cardiac la efort, datorită deschiderii de noi capilare (vezi mai sus).

RAPORTUL VENTILAȚIE-PERFUZIE

La omul normal, prin căile aeriene extra și intraparenchimatoase aerul atmosferic ajunge în alveole; prin circulația pulmonară este adus în capilarele alveolare sînge venos parțial oxigenat. În felul acesta sînt puse „față în față" un mediu gazos (aerul) și unul lichid (sîngele), separate în

Informaţia asupra perfuziei teritoriului alveolar se obţine şi prin scintigrafia pulmonară efectuată cu macroagregate sau microsfere de albumină marcate cu ^{131}I sau ^{99}Tc care se injectează intravenos şi embolizează temporar precapilarele pulmonare. Avantajul metodei este acela că permite o localizare regională a defectelor de perfuzie; indicaţiile asupra perfuziei sînt însă exprimate în număr de impulsuri şi nu în volum sanguin. În distrugerile patului capilar alveolar din cadrul emfizemului apar pe scintigramă zone hipo- sau chiar necaptane („reci"). Zone necaptane apar deasemenea în emboliile, trombozele şi compresiile arteriale pulmonare.

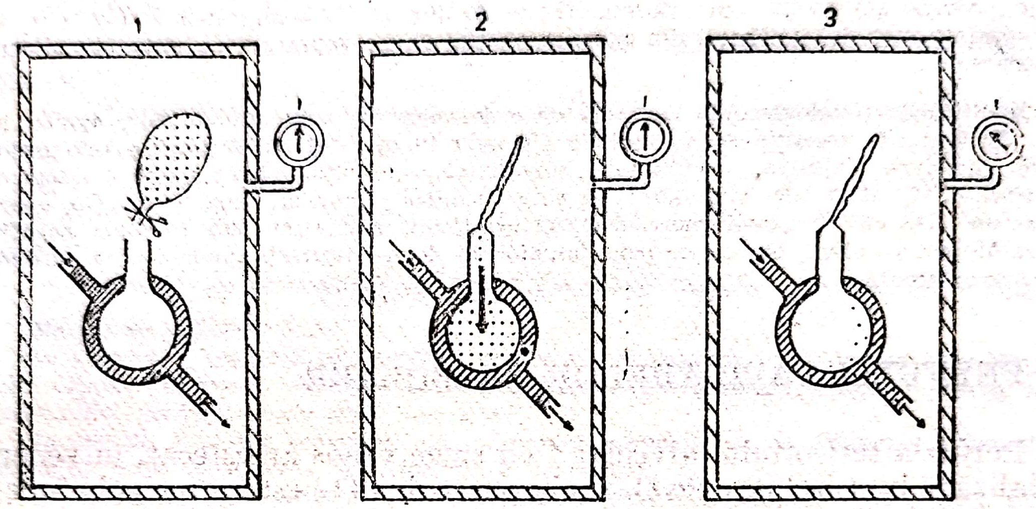


Fig. 43.13. — Determinarea perfuziei capilarelor alveolare, prin metoda pletismografiei corporale. Subiectul este închis într-o cabină în care presiunea este continuu măsurată şi înscrisă de un manometru foarte sensibil (1). La comandă, subiectul inhalează dintr-un sac un amestec de 80% N_2O şi 20% O_2 (2). Deoarece moleculele N_2O (punctele negre) trec imediat după inhalare în sîngele capilar pulmonar, presiunea totală a gazelor din cabină scade, scădere care este înregistrată continuu (3). Dacă se cunoaşte volumul aerului alveolar (determinat tot pletismografic — fig. 43.6), presiunea alveolară de N_2O şi solubilitatea N_2O în sînge, se poate calcula perfuzia capilară pulmonară în fiecare moment al activităţii cardiace.

Pentru schimburile gazoase, timpul de contact între sîngele din capilarele pulmonare şi gazul alveolar joacă un rol important. Cînd patul capilar este diminuat şi debitul cardiac practic, nemodificat, sîngele trebuie să străbată mai rapid restul capilarelor.

Roughton a determinat cu ajutorul metodei cu CO, timpul normal de contact între sîngele capilar şi aerul alveolar: 0,7—0,8 s; un timp de contact sub 0,35 s; apare în cazurile grave de emfizem, cînd schimbul de gaze este tulburat. O astfel de scurtare a timpului pe contact se repercutează la început numai asupra O_2, deoarece CO_2 difuzează de 20 ori mai repede cît O_2. Dacă PO_2 din sîngele venos amestecat este însă diminuată (efort), oxigenarea lui poate fi insuficientă şi la o durată de contact mai puţin scurtată. Din aceste date ale lui Roughton, se poate deduce că, la o creştere a debitului cardiac cu ceva mai mult decît dublul, ar apărea hipersaturaţie arterială de O_2; de fapt, aceasta nu se poate produce nici la creşteri de 3—4 ori ale debitului cardiac la efort, datorită deschiderii de noi capilare (vezi mai sus).

RAPORTUL VENTILAŢIE-PERFUZIE

La omul normal, prin căile aeriene extra şi intraparenchimatoase aerul atmosferic ajunge în alveole; prin circulaţia pulmonară este adus în capilarele alveolare sînge venos parţial oxigenat. În felul acesta sînt puse „faţă în faţă" un mediu gazos (aerul) şi unul lichid (sîngele), separate în parenchimul pulmonar printr-o structură fină, permeabilă pentru O_2 și CO_2 — așa numita „membrană" alveolo-capilară. Prin ea se produce difuziunea, respectiv schimbul de gaze dintre organism și ambianță; difuziunea, presupune implicit existența anumitor raporturi între ventilație și perfuzie; respectarea lor asigură normala desfășurare a respirației externe.

Datorită schimbului continuu de gaze prin membrana alveolocapilară, compoziția aerului alveolar tinde să se modifice prin:
— scăderea presiunii parțiale a O_2, care difuzează continuu din alveole în sîngele venos din capilarele alveolare pe care-l arterializează adică îl saturează aproape complet cu O_2;
— creșterea presiunii parțiale a CO_2, care difuzează continuu din sîngele venos în alveole (în care CO_2 ajunge în exces față de O_2).

Modificările compoziției gazoase a aerului alveolar sînt continuu corectate prin aportul de aer proaspăt care asigură menținerea compoziției aproape constantă a amestecului gazos alveolar. Aceasta este una din premizele indispensabile pentru ca schimbul de gaze prin membrana alveolo-capilară să se desfășoare normal.

A doua premiză este reprezentată de menținerea unui flux sanguin adecvat de cealaltă parte a membranei alveolo-capilare, adică de o perfuzie adecvată: la fiecare ciclu cardiac volumul de sînge arterial din capilarele alveolar este înlocuit cu un alt volum, egal, de sînge venos, care după un scurt contact cu aerul alveolar prin intermediul membranei alveolo-capilare se arterializează (extrage din alveole O_2 și deviază în alveole CO_2).

Prin intermediul ventilației alveolare și a perfuziei sînt menținute diferențele eficiente între presiunile parțiale ale gazelor (gradientele de presiune) pe cele două versante ale membranei alveolo-capilare.

Mai exact:
— prin distribuția în alveole a aerului inspirat (cu presiune parțială mare de O_2), oxigenul extras de sînge este înlocuit și PaO_2 menținută în jur de 100 mm Hg;
— perfuzia continuă a capilarelor pulmonare permite ca volumul de sînge venos arterializat, în care s-a echilibrat PO_2 cu cea din alveole, să fie continuu înlocuit cu sînge venos amestecat (PaO_2 în jur de 40 mm Hg);
— presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar este menținută la un nivel inferior celei sanguine (40 mm Hg; față de 47 Hg) prin diluția aerului alveolar de către aerul proaspăt inspirat (practic lipsit de CO_2) și prin eliminarea de CO_2 prin aerul expirat.

La omul normal, presiunea (P) arterială (a) a O_2 este totdeauna inferioară presiunii alveolare (A) a O_2, dar diferența (gradientul alveolo (A)-arterial(a) a O_2) adică ($P(A-a)O_2$) este mică $=$ 5 mmHg la 20 ani și 20 mmHg la 75 ani. Deși această diferență apare la capătul venos al capilarului pulmonar, PAO_2 este egală cu PaO_2. Explicația: sîngele arterial sistemic este un amestec de sînge provenit din toate capilarele pulmonare (sînge arterializat) plus cel venit din vasele care scurtcircuitează circulația capilară pulmonară (sînge venos amestecat).

Originea gradientului alveolo-arterial la omul normal este dublă, adică:
— anatomică: mai puțin de 5% din debitul cardiac, șuntînd capilarele pulmonare, ajunge prin venele Thebesius direct în ventriculul stîng;

— funcțională : o fracțiune din debitul sanguin pulmonar trece prin unități funcționale cu raportul V/Q mic. Urmarea : un debit de O_2 care, datorită formei pe care o are curba de disociere a Hb, nu poate fi compensat prin amestecare cu volumele de sînge provenite din teritoriile cu raporturi V/Q ridicate.

Înseamnă că schimbul de gaze respiratorii depinde nu numai de factorii proprii difuziunii prin membrana alveolocapilară, ci și de ventilația alveolară ca și de perfuzia capilară.

Teoretic pentru ca schimbul să fie eficient este necesar ca :

— ventilația globală a plămînilor (ventilație/minut) și perfuzia globală pulmonară (debit sanguin), ca mărime, să fie adaptate nivelului metabolic actual al organismului ; pentru ca arterializarea să se producă prin ventilație trebuie să se introducă atîta O_2 în gazul alveolar (și deci în sîngele capilar pulmonar) cît O_2 consumă organismul în acel moment. În același timp, cantitatea de CO_2, eliminată prin expirație trebuie să corespundă cu cea rezultată în aceiași unitate de timp din procesele metabolice tisulare.

— ventilația și perfuzia să se găsească într-un raport cantitativ optim între fiecare din cele cîteva milioane de alveole (sau cel puțin la cele actuale).

Adaptarea perfuziei la ventilație este considerată perfectă atunci cînd sîngele venos, care perfuzează fiecare unitate, este saturat integral sau aproape integral cu O_2, adică este, pe de o parte, oxigenat și pe, de altă parte, depurat de excesul de CO_2. Pentru ca tot sîngele venos, care pătrunde la un moment dat în patul capilar pulmonar, să-l părăsească aproape complet arterializat, este necesar ca raportul ventilație/perfuzie (0,8 la o ventilație alveolară de 4,1/min) să fie optim și egal în toate unitățile morfofuncționale pulmonare (perfuzia capilară = 5 l/min (fig. 43.14).

Teoretic această condiție ar putea fi realizată prin :

— distribuția uniformă a ventilației în spațiile alveolare ;

— distribuția uniformă a debitului sanguin în capilarele pulmonare.

Obstrucția unei ramuri a arterei pulmonare duce la bronhoconstricția în teritoriul irigat de aceasta. Dacă un teritoriu alveolar continuă să fie ventilat, fără a fi irigat, p.alv. CO_2 scade foarte mult, ceea ce declanșează reflex, în teritoriul neirigat, bronhoconstricție. Prin acest mecanism, ventilația este derivată din teritoriul neirigat înspre teritoriul irigat. Reflexul nu se produce dacă aerul respirat este îmbogățit cu 3—5% CO_2. Mecanismul este pur local (axonal?), deoarece se produce și într-un plămîn complet denervat. Acest mecanism are o mare importanță, ca și reflexul analog, von Euler-Liljenstrand, în menținerea pe cît se poate normală a raportului ventilație/perfuzie.

DISTRIBUȚIA VENTILAȚIEI. VENTILAȚIA ALVEOLARĂ

Ventilația este un proces dinamic care împrospătează continuu gazul alveolar.

La sfîrșitul unei expirații (preinspirator), în căile aeriene se află gaz alveolar. La omul normal tensiunea O_2 și CO_2 din acest gaz este aproape identică cu cele din capilarul pulmonar ($PO_2 = 100$ mm Hg ; $PCO_2 = 40$ mm Hg). Gazul este inspirat în alveole la începutul inspirației următoare împreună cu o cantitate de aer proaspăt atmosferic. Datorită acestuia crește PO_2 alveolar și scade PCO_2 alveolar.

Din 450 ml aer inspirat, doar 300 ml ajung în alveole (ventilaţia alveolară); restul de 150 ml rămîn în căile aeriene şi vor fi expirate la începutul expiraţiei următoare. Această ultimă porţiune, inutilă din punct de vedere al schimburilor gazoase, este denumită „spaţiul mort anatomic" (fig. 43.15).

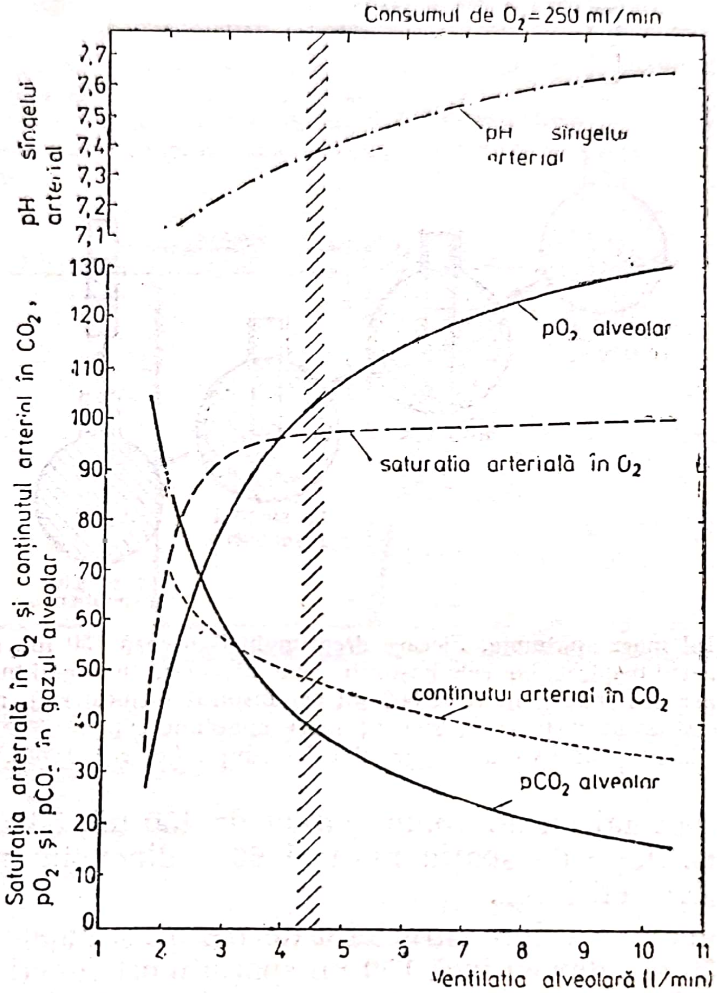


Fig. 43.14. — Influenţa modificărilor alveolare asupra compoziţiei gazului alveolar şi asupra nivelurilor arteriale ale O_2, CO_2 şi pH. Coloana haşurată reprezintă limitele normale la un subiect cu o ventilaţie alveolară de 4,27 l/minut; consumul de oxigen de 200 ml/minut, iar cîtul respirator de 0.

Înseamnă că ventilaţia alveolară nu este egală cu volumul total de aer care în timpul inspiraţiei intră în arborele respirator; ea este egală numai cu volumul de aer atmosferic care în timpul inspiraţiei ajunge la alveole.

În cursul unei inspiraţii profunde, în alveole pătrunde o fracţiune mai mare de aer inspirat, în timp ce în cursul unei inspiraţii superficiale, doar o mică porţiune din acesta ajunge în alveole;

Noţiunea de ventilaţie a spaţiului mort se referă la căile aeriene (spaţiul mort anatomic) şi la alveolele complet neperfuzate (spaţiul mort funcţional). Trebuie avut totdeauna în vedere că alveolele hipoperfuzate față de ventilația lor (cu un raport ventilație/perfuzie $< 0,8$, fie prin scăderea perfuziei, fie prin creșterea ventilației) joacă și ele rol de spațiu mort funcțional, o parte din ventilație fiind risipită față de perfuzie.

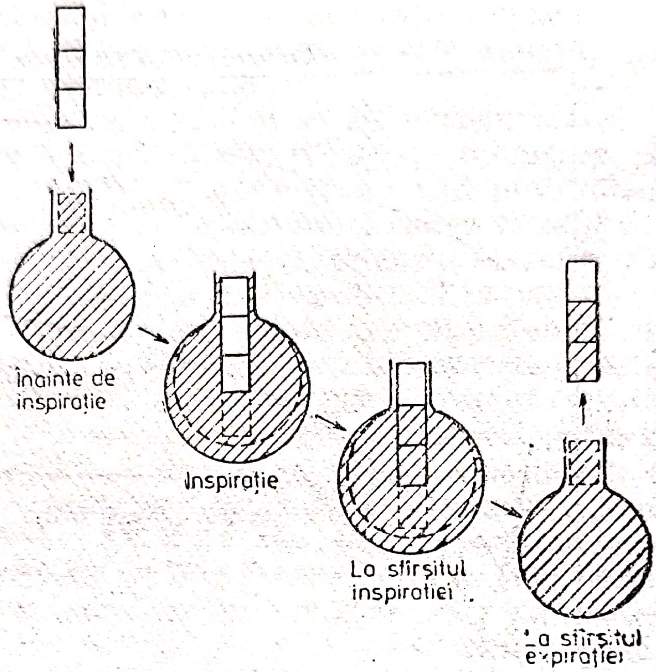


Fig. 43.15. — Spațiul mort anatomic. Fiecare dreptunghi figurează 150 ml. aer. Dreptunghiurile albe figurează aerul inspirat, iar cele hașurate gazul alveolar. În cursul inspirației pătrunde în alveole 150 ml aer din spațiul mort și 300 ml aer inspirat (atmosferic), amestecîndu-se cu gazul alveolar. La sfîrșitul inspirației, spațiul mort anatomic conține 300 ml aer proaspăt, iar la sfîrșitul expirației gaz alveolar (după Comroe 1968).

La omul normal, cu un volum curent de 450 ml, 33% din volumul curent, este ventilație de spațiu mort și 66% din volumul curent este ventilație alveolară eficientă.

La un bolnav cu volum curent tot de 450 ml și un spațiu mort anatomic tot de 150 ml, dar cu încă 150 ml spațiu mort funcțional (alveolar) 66% din volumul curent este ventilație de spațiu mort, din care 1/2 reprezintă ventilația neeficientă a unor alveole care sînt prea mult ventilate în raport cu perfuzia lor și numai 33% reprezintă ventilația alveolară eficientă.

În ventilația alveolară, capacitatea reziduală funcțională (CRF) joacă rolul unui tampon, care împiedică variațiile mari ale PO_2 alveolar: dacă nu ar exista CRF, PO_2 alveolar ar scădea la sfîrșitul expirației pînă la nivelul PO_2 din sîngele venos amestecat și la o inspirație profundă ar crește pînă aproape de 150 mm Hg; este evident că și PO_2 din sîngele arterial (PaO_2) ar suferi în consecință mari variații.

Valoarea PO_2 alveolar depinde în mai mare măsură de volumul ventilației alveolare decît de mărimea CRF * (și implicit a VR): dacă sîngele

---

* Mărimea CRF joacă un rol important cînd este necesară modificarea rapidă a compoziției gazului alveolar; de exemplu în efort, la CRF mare, creșterea PO_2 alveolar va fi mai lentă decît la CRF redusă.

capilar pulmonar preia în fiecare minut 250 ml O_2 este necesar ca ventilaţia să introducă în fiecare minut tot 250 ml O_2 în gazul alveolar, indiferent dacă CRF este de 2 000 ml sau 4 000 ml, cu singura condiţie : amestecul (distribuţia) să se facă uniform.

Ventilaţia alveolară (VA) se calculează scăzînd din ventilaţia externă VE/minut, ventilaţia spaţiului mort VSM (VA = VE — VSM).

Ventilaţia externă în repaus pe minut se măsoară pe curba spirografică; ea este produsul dintre frecvenţa respiraţiei minut (normal=14—18) şi volumul aerului curent (normal= = 450—600 ml) (VE = FR × VC). Metoda folosită pentru măsurarea spaţiului mort anatomic este cea a lui Fowler care utilizează gazul expirat continuu, cu ajutorul unui nitrogenmetru (fig. 43.5 şi 43.16).

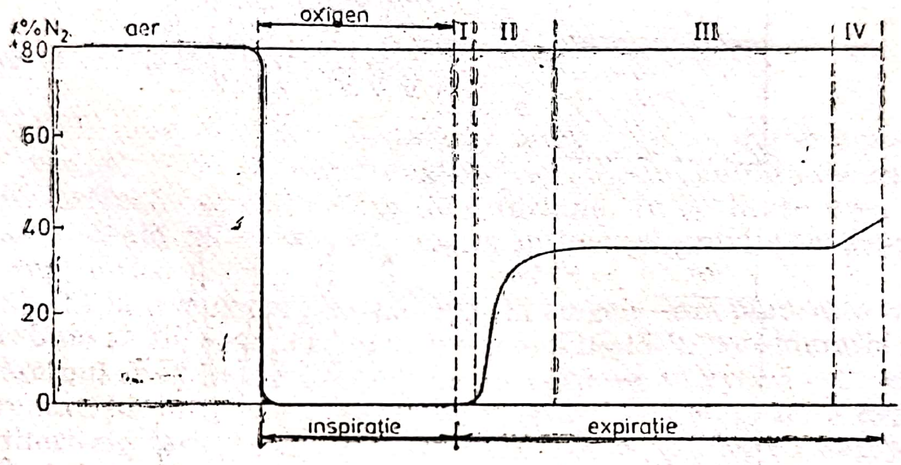


Fig. 43.16. — Înregistrarea continuă a conţinutului de azot din aerul inspirat şi expirat, cu ajutorul nitrogenmetrului. Subiectul inspiră adînc oxigen pur, apoi expiră lent şi uniform. Curba concentraţiei azotului, în aerul expirat prezintă 4 faze:
I, Concentraţia N_2 este 0 %, gazul expirat provenind din spaţiul mort anatomic; II, 200—300 ml gaz, amestecat din spaţiul mort anatomic şi alveolă; concentraţia N_2 creşte rapid datorită gazului alveolar care spală restul de gaz din spaţiul mort; III, platoul care reprezintă gazul alveolar; IV, creşterea terminală: gaz din volumul închis („closing volume"). Punctul de inflexiune al curbei între fazele III şi IV („punctul de închidere") marchează închiderea precoce a căilor aeriene mici.

Valoarea normală a raportului spaţiu mort/volum curent (VSM/VC) este de aproximativ 1/3 (de exemplu 150/450 (fig. 43.15). Ventilaţia alveolară şi ventilaţia spaţiului mort variază la diferite volume curente şi frecvenţe respiratorii (fig. 43.17), precum şi în diverse poziţii (la bărbaţi de diferite vîrste) (fig. 43.18).

La un bărbat sănătos cu greutate corporală de 70 kg şi un consum de $O_2(VO_2)$ de 250 ml/min (în condiţii metabolice bazale), ventilaţia alveolară (VA) trebuie să fie 4,3 l/min pentru a arterializa sîngele venos amestecat. Aceasta corespunde unei ventilaţii externe (VE) de 6 l/min, valoarea normală a raportului VA/VE fiind de 0,65—0,75; raportul se menţine în exemplul B din fig. 43.17 (ventilaţia alveolară normală) la $\frac{5600}{8000} = 0,7$.

Trebuie precizat că:

— traheostomia, utilizată pentru ameliorarea ventilaţiei alveolare, are efecte nefavorabile asupra mecanismului tusei;

— în astmul bronhic, spaţiul mort anatomic se reduce prin bronhoconstricţie, în timp ce în bronhiectazii el este crescut;

— în unele condiţii patologice, nu tot volumul de gaz alveolar participă la arterializarea sîngelui venos, în condiţii de acest fel există teritorii alveolare ventilate, dar neperfuzate (ventilarea acestora din urmă reprezintă, pentru bolnav, o risipă de travaliu, fără

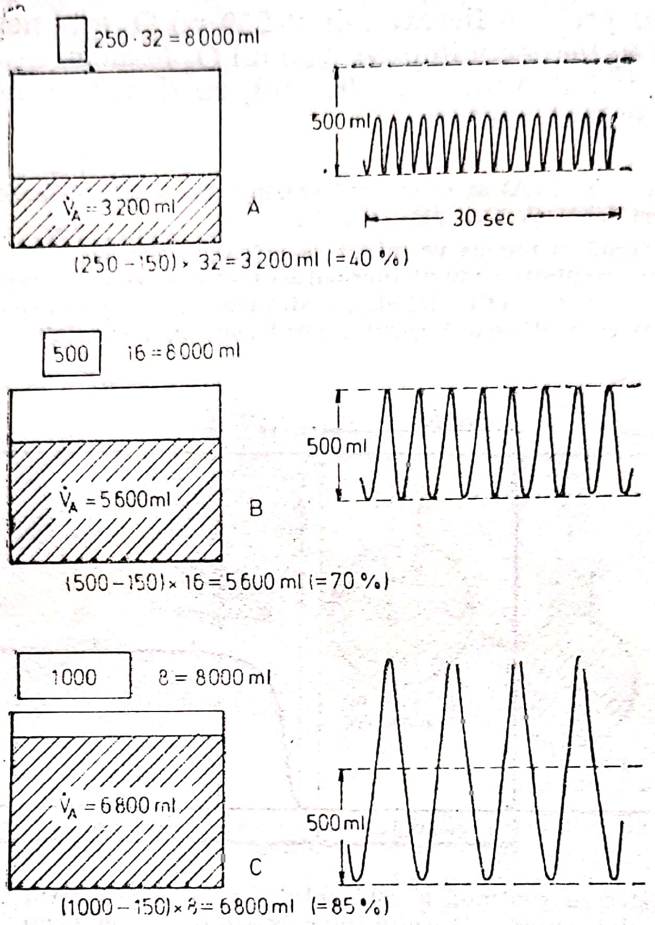

250 · 32 = 8000 ml
$\dot{V}_A$ = 3200 ml
A
500 ml
30 sec
(250 – 150) × 32 = 3200 ml (= 40 %)
500 · 16 = 8000 ml
$\dot{V}_A$ = 5600 ml
B
500 ml
(500 – 150) × 16 = 5600 ml (= 70 %)
1000 · 8 = 8000 ml
$\dot{V}_A$ = 6800 ml
C
500 ml
(1000 – 150) × 8 = 6800 ml (= 85 %)

Fig. 43.17. — Ventilația alveolară și ventilația spațiului mort la diferite volume curente și frecvențe respiratorii. Dreptunghiurile mici figurează volumele curente: 250, 500 și 1000 ml. Dreptunghiurile mari figurează ventilația pe minut (8000 ml în toate exemplele din figură). Suprafețele hașurate figurează volumul ventilației alveolare pe minut, iar suprafețele albe volumul ventilației spațiului mort. În partea dreaptă a figurii sînt reprezentate spirogramele (după Comroe 1968).

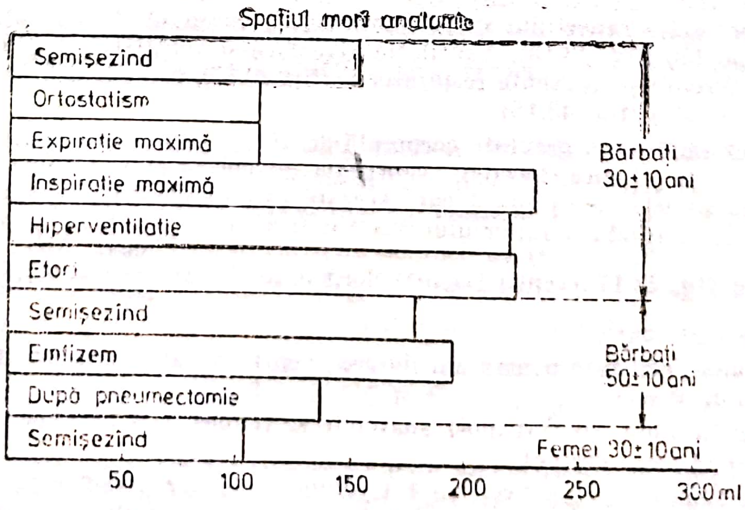


Fig. 43.18. — Variațiile spațiului mort anatomic.

„beneficiu"); există și teritorii în care perfuzia sanguină este diminuată, iar ventilația disproporționat de mare față de cea necesară arterializării sîngelui. Fracțiunea din aerul inspirat care ventilează teritorii neirigate sau hipoirigate reprezintă spațiul mort alveolar sau „funcțional".

Înseamnă că volumele de aer ale spațiilor moarte fie că nu ajung deloc în alveole (spațiul mort anatomic), fie că ajung în alveole neperfuzate sau hipoperfuzate (spațiul mort funcțional).

Determinarea volumului VA prin relația Bohr exclude întreg spațiul mort (anatomic și funcțional), deoarece CO_2 practic absent în aerul inspirat (0,04 %), provine numai din alveolele perfuzate:

$$\text{VA} = \frac{\text{ml } CO_2 \text{ în gazul expirat}}{\text{concentrația alveolară de } CO_2\ (\%)} \times 100.$$

Dificultatea metodei constă în obținerea de gaz alveolar. Din cauza hipoperfuziei vîrfurilor pulmonare în ortostatism (datorită gravitației) și la omul normal există un spațiu mort funcțional concomitent cu ventilația normală.

Zone ventilatorii funcționale

Plămînul normal a fost considerat mult timp un organ omogen din punct de vedere al dimensiunilor alveolelor, disensibilității (complianței) ventilației, perfuziei și capacității de difuziune. În realitate însă, această omogenitate ideală nu există, din cauza influenței gravitației asupra perfuziei și ventilației.

Limitată la o singură alveolă, PO_2 în sîngele care părăsește capitalul (PaO_2) trebuie să fie egală cu cea din alveola luată în considerație; raportat la plămînul luat în totalitate această premiză teoretică este valabilă. Cauza: repartiția inegală a ventilației și perfuziei, mai exact a raportului V/Q în diferitele teritorii alveolare, adică la nivelul întregii suprafețe de schimb. În funcție de repartiția inegală a ventilației și perfuziei se delimitează trei zone funcționale (fig. 43.19):

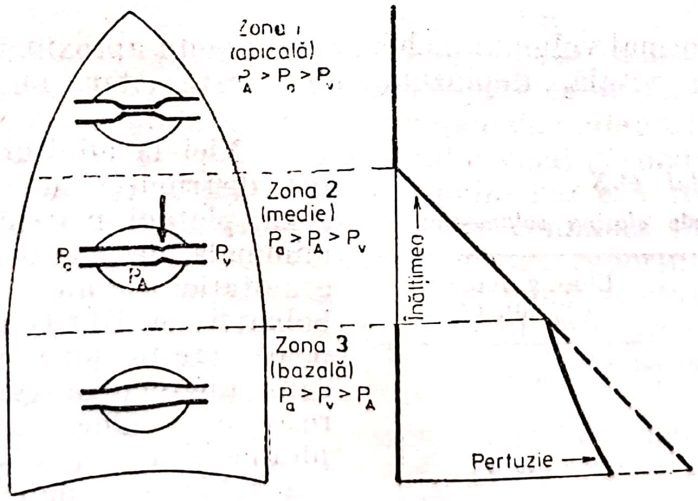


Fig. 43.19. — Distribuția zonală a perfuziei pulmonare în ortostatism. PA = presiune alveolară; Pa = presiunea arteriolară; PV = presiune venoasă.

— zona vîrfurilor apicale, în care predomină ventilația care depășește perfuzia alveolară;
— zona intermediară, în care raportul dintre ventilație și perfuzie (V/Q) este echilibrat;

— zona bazală, la nivelul căreia, datorită efectului gravitației, predomină perfuzia care depășește ventilația.

Această zonă este cea în care se observă cel mai frecvent scurtcircuitarea alveolară.

Noțiunea de scurtcircuit se referă la un scurtcircuit absolut, adică la anastomoze prin care sîngele venos se varsă în sîngele arterializat, sau relativ, generat de perfuzia de alveole complet neventilate. Trebuie avut totdeauna în vedere faptul că alveolele relativ hipoventilate, în raport cu perfuzia lor (raport ventilație/perfuzie $<$ de 0,8, fie prin scăderea ventilației, fie prin creșterea perfuziei) joacă și ele rol de scurtcircuite, relative, o parte din perfuzie fiind risipită în raport cu ventilația.

Datorită comportării plămînilor ca un lichid vîscos, presiunea pleurală crește de la vîrfuri spre baze cu aproximativ 0,25 mm Hg pe fiecare cm înălțime. De aceea, umplerea plămînilor cu aer în inspirație (pornind de la volumul rezidual) se face începînd cu vîrfurile, continuînd cu zonele mijlocii și terminînd cu bazele plămînilor. Invers, golirea aerului în expirație începe de la baze și se termină la vîrfuri (teoria „primului intrat"). Această concepție, destul de schematică, a fost corectată de Read (1966). Acesta a observat creșterea bruscă a curbei concentrației de gaz (azot sau aragon marcat) spre sfîrșitul expirației (fig. 43.9 și 43.13 faza IV), fenomen atribuit ocluziei căilor aeriene mici (Ø sub 2 mm) de la bazele pulmonare, spre finele expirației (formarea „volumului închis").

Un „volum închis" de 35% din CV exprimă faptul că, dacă pacientul expiră 65% din CV, o parte din bronhiole încep să se închidă, iar restul de 35% este expirat apoi cu dificultate, contra unei rezistențe mai crescute. Creșterea „volumului închis" este un parametru mai sensibil și mai precoce decît scăderea VEMS pentru decelarea obstrucției căilor aeriene mici. În acest sens s-a constatat, de exemplu, că fumătorii (cu valori normale ale VEMS) au un „volum închis" semnificativ crescut față de nefumătorii de aceiași vîrstă. În cazurile date este vorba de afectarea izolată a căilor aeriene mici.

La omul normal volumul închis ar reprezenta aproximativ 10—20% din capacitatea vitală, depinzînd de vîrstă, dar nu și de sex (tabelul 43.X).

Tabelul 43.X

Valorile medii ale *closing volume*-ului

Vîrsta (ani)	Closing volume (% din CV)
7—16	8,7
20—29	9,0
30—39	14,6
40—50	20,9

Nici la adultul tînăr sănătos, distribuția nu este ideal omogenă, platoul marcînd o creștere minimală, de pînă la 1,5% (efectul gravitației asupra ventilației); la bolnavii cu BPOC gravă, panta poate crește pînă la 16% din cauza diferențelor regionale mari în rezistența căilor aeriene (bronhită cronică) și în distensibilitatea parenchimului pulmonar (emfizem). „Volumul închis" (faza IV) — și el factor de neomogenitate al distribuției — este prezent și la omul normal (pînă la 20% din capacitatea vitală) și mult exagerat în BPOC.

O altă metodă de determinare a distribuției este cea în sistem închis (spirometru) bazată pe folosirea heliului și descrisă la determinarea capacității pulmonare totale (fig. 43.3). Timpul de „mixică" (t_{mix}) necesar omogenizării He în gazul alveolar, măsurat prin determinări succesive, cu ajutorul analizorului de gaze, este un indicator al distribuției inprapulmonare a aerului inspirat. Timpul de mixică este de 3—4 min și poate depăși 20 min în sindroamele obstructive. Unii autori preferă calcularea ventilației de mixică (V_{mix}) în litri (corectați BTPS), ca produs al timpului de mixică și al ventilației externe de repaus, măsurată în timpul diluției.

Studii ale distribuției de aer inspirat s-au făcut cu *aerosoli marcați cu izotopi radioactivi* și, mai recent, cu izotopi radioactivi gazoși (^{133}Xe), inhalați în sistem închis. Metoda care utilizează investigarea cantitativă a scintigrafiei pulmonare ventilatorii și a celei circulatorii (injectare intravenoasă de macroagregate de albumină marcată cu ^{131}I) a permis autorilor să obțină informații asupra valorilor regionale ale raportului ventilație/perfuzie. plămîn (apical și bazal); o primă fază ascedentă a curbei de înregistrare, în apnee de 10 — 15 s, redă perfuzia locală, iar o a doua, descedentă în respirația normală, redă ventilația locală prin care ^{133}Xe este eliminat din regiunea respectivă. Din analiza cantitativă a curbelor obținute, se calculează raportul VA/Q din cele patru regiuni (4 camere de scintilație: apical + bazal; stînga + dreapta.

Bronhospirometria este metoda prin care se studiază separat funcția celor doi plămîni. Practic se cateterizează bronhia primitivă stîngă și dreaptă, iar aerul spre și de la plămînul stîng, respectiv drept, trece prin cateter apoi se racordează la două spirometre. Metoda arată că la subiectul normal ventilația și preluarea de O_2 sînt asigurate 55% de plămînul drept și 45% de cel stîng; repartiția perfuziei este aceiași.

Abateri de la aceste procente indică o afecțiune predominant unilaterală: dacă, de exemplu (Comroe, 1968), plămînul drept participă cu 55% din ventilație, dar numai cu 10% la prelucrarea de O_2, se va conchide fie asupra unei grave tulburări de difuziune, fie asupra unei mari reduceri a perfuziei în acest plămîn.

Ca o tehnică specială se poate studia separat și funcția lobilor.

Factori determinanți ai ventilației alveolare

Modul în care se realizează distribuția ventilației depinde de gradul de expansiune al alveolelor, adică de raportul dintre volumul pulmonar la finele inspirației și cel de la începutul ei. Acest raport reprezintă una din modalitățile de a exprima variația ce apare ca urmare a adausului de aer inspirat la capacitatea reziduală funcțională; adausul crește volumul gazului din plămîn care este 1,2 la adultul normal în condițiile unei ventilații spontane. Însă creșterea volumului pulmonar este rezultatul măririi de volum a tuturor spațiilor alveolare care comunică liber cu arborele traheobronhic. Înseamnă că, în condiții ideale, raportul de expansiune trebuie să fie identic pentru toate unitățile morfofuncționale ale plămînului. Înseamnă de asemenea că dacă raportul de expansiune pentru tot plămînul = 1,2, fiecare din cei aproximativ 65 000 acini pulmonari ar trebui să-și mărească volumul de 1,2 ori.

În realitate acinii de la baza plămînilor nu au volum mai mare decît cei de la vîrfuri; deși primii primesc mai mult aer decît ultimii, volumul global al tuturor acinilor (bazali și apicali) crește în aceiași proporție.

În mod ideal, raportul de expansiune ar trebui să fi egal în toți acinii, aerul inspirat distribuindu-se în mod egal în tot plămînul; fiecare spațiu alveolar primește o cantitate de aer inspirat proporțional cu volumul său. Dacă unele spații alveolare au raporturi de expansiune mai mari decît altele, ventilația este neuniformă: alveolele cu raport de expansiune mai redus sînt hipoventilate față de volumul lor.

Expansiunea spaţiilor alveolare depinde de :
— proprietăţile mecanice ale parenchimului pulmonar şi ale căilor aerifere ;
— gradientul de presiune pleurală.

Proprietăţile mecanice pulmonare

Acestea se referă la diferenţa de distensibilitate a spaţiilor alveolare cu complianţă mare, faţă de cea a spaţiilor alveolare cu complianţă mică. Primele au raport de expansiune mai ridicat, respectiv reculul elastic al peretelui lor, fiind mai redus, primesc proporţional mai mult aer inspirat decît spaţiile cu complianţă mică al căror raport de expansiune este redus. Deci, diferenţele de complianţă determină o distribuţie neuniformă a ventilaţiei în spaţiile alveolare. Ventilaţia se face neuniform în timpul cînd variază rezistenţa la flux în canalele aerifere ce deservesc spaţiile alveolare : în inspiraţie, spaţiile alveolare tributare unor conducte cu rezistenţă mică se umplu primele ; spaţiile alveolare ale unor conducte aerifere care sînt mai înguste necesită un timp mai îndelungat pentru a se umple (conductele mai înguste nu se expansionează complet decît către sfîrşitul inspiraţiei). Dacă timpul necesar umplerii cu aer a spaţiilor alveolare tributare unor conducte mai înguste, deci cu rezistenţă mare, este mai lung decît inspiraţia, expansiunea lor rămîne incompletă. Înseamnă că raportul de expansiune a spaţiilor alveolare tributare unor conducte cu rezistenţă redusă la flux este mai mare decît al celor deservite de canale cu rezistenţă crescută la flux. Această concluzie a condus la elaborarea teoriei constantelor de timp. Conform acestei teorii expansiunea diferită a unor regiuni pulmonare şi implicit distribuţia neuniformă a ventilaţiei în alveole se explică prin inegalitatea constantelor mecanice de timp (produsul local dintre complianţa şi rezistenţa la flux). Teoria presupune că variaţia presiunii transpulmonare, care reprezintă forţa motrice a ventilaţiei alveolare, este identică pe întreaga suprafaţă a plămînilor ; tulburările de distribuţie se atribuie variaţiilor complianţei şi ale rezistenţei la flux de la o unitate la alta.

Gradientul de presiune pleurală

La omul normal, care respiră în condiţii ventilatorii de repaus, la un volum pulmonar care are dimensiunea capacităţii reziduale funcţionale (CRF), ventilaţia raportată la unitatea de volum gazos este mai mare în regiunile bazale ale plămînilor, decît în cele apicale ; ventilaţia devine mai uniformă cînd volumul pulmonar se apropie ca mărime de capacitatea pulmonară totală (CPT). Diferenţele se explică prin : intervenţia gradientului de presiune pleurală ; forma curbei volum-presiune statică.

Presiunea pleurală la omul normal în ortostatism măsoară, la un volum pulmonar de mărimea CRF, cu 7 cm H_2O mai mult la vîrfuri decît la bază. Deci presiunea pleurală prezintă un gradient de jos în sus, cu o depresiune mai acentuată la vîrfuri, unde spaţiile alveolare sînt aproape complet expansionate. Gradientul depinde probabil de fenomenele gravitaţiei, în relaţie cu greutatea plămînilor.

Scăderea CV indică limitarea capacității de creștere a amplitudinii mișcărilor respiratorii la efort; ea nu implică scăderea rezervelor ventilatorii. Dacă căile respiratorii își conservă permeabilitatea, ventilația maximă poate fi menținută în limite normale chiar dacă CV scade pînă la 40%. În acest caz, reducerea amplitudinii este compensată prin creșterea frecvenței mișcărilor respiratorii.

CV nu dă informații indirecte nici asupra schimburilor gazoase. Ele pot fi normale, nu numai în repaus ci și la eforturi intense, chiar dacă CV este redusă la mai puțin de 50% din valoarea sa normală. Și invers, valoarea normală a CV nu înseamnă ventilație normală.

Creșterea CV este întîlnită frecvent în stenoza căilor aerifere mici. Creșterea este obligatorie în emfizemul pulmonar.

Capacitatea pulmonară totală (CPT) este volumul de aer conținut în plămîni la sfîrșitul unei inspirații maxime; ea este egală cu volumul rezidual (VR) plus capacitatea vitală (CV) (CPT = VR + CV). Abaterile de la normal ale CPT depind de volumul de aer care a fost afectat (CV sau VR). Dacă scade cu 20% din valoarea normală, CPT este considerată patologică.

CPT scade cu peste 20% din valoarea normală în afecțiunile pulmonare întinse (fibroze, edem, neoplasm), cînd țesutul pulmonar este comprimat (pneumotorax, pleurezie) și în poliomielită (ca urmare a limitării expansiunii toracelui). Ea poate fi ușor crescută în emfizem și, de cele mai multe ori, nu depășește limitele normale în afecțiunile căilor aeriene mici.

Capacitatea reziduală funcțională (CRF) este volumul de aer cuprins în plămîni la sfîrșitul unei expirații în repaus. Ea însumează deci VR + VER și reprezintă aproximativ 50% din CPT. CRF este un „volum tampon" relativ mare, care reduce foarte mult oscilațiile inspiratorii și expiratorii ale presiunilor parțiale de O_2 din alveole.

Creșterea CRF caracterizează hiperinflația pulmonară provocată de:

— obstrucția conducetelor aerifere mici (BPOC);

— exereza pulmonară asociată cu hiperinflația spațiilor alveolare din parenchimul restant;

— excluderea funcțională a unui important teritoriu pulmonar (plămîn distrus prin tuberculoză, deformări toracice mai ales cifoscolioză).

Trebuie reținut că augmentarea marcată a capacității reziduale funcționale este dezavantajoasă, atunci cînd sînt necesare modificări rapide ale gazului alveolar. De exemplu, dacă bolnavul inspiră O_2 100%, PO_2 alveolar crește mult mai tardiv, atunci cînd capacitatea reziduală funcțională este mare, decît atunci cînd CRF este mică.

La fel se explică de ce narcoza cu N_2O sau cu alt gaz se instalează mai tîrziu în caz de CRF crescut.

Creșterea capacității reziduale funcționale este dezavantajoasă și pentru dilatarea normală a cutiei toracice (antrenează tulburări ale mecanicii respiratorii și creșterea concomitentă a spațiului mort anatomic).

Capacitatea inspiratorie (CI) reprezintă cantitatea de aer inspirată forțat; CI este VC + VIR. *Capacitatea expiratorie* (CE) este cantitatea de aer expirată forțat după o inspirație forțată; ea este CE = VER + VIR.

★

Toate volumele enumerate trebuie să fie corectate în funcție de sex, vîrstă (tabelul 43.III) și talie. Valorile teoretice (ideale) se calculează în funcție de acești parametri; valorile reale obținute se raportează la cele teoretice stabilite de CECO. Ele se determină cu ajutorul spirometriei (fig. 43.1).

Pentru determinarea capacității pulmonare totale, și implicit a volumului rezidual și a capacității reziduale funcționale, se folosesc curent metodele:

— diluției heliului (fig. 43.3), în circuit închis, prin determinări succesive, cu ajutorul unui analizor de gaze, concomitent cu capacitatea pulmonară totală, se determină și timpul de mixică (fig. 43.4), adică timpul necesar omogenizării heliului în aerul ventilat; el este normal 3–4 minute;

Tabelul 43.III

Volumele pulmonare la indivizii sănătoşi (valori medii în ml)

Volume pulmonare	Bărbaţi (1,7 m²)		Femei (1,6m²)
	20 –30 ani	50 –60 ani	20 –30 ani
Capacitatea vitală (CV)	4 800	3 600	3 200
Volumul expirator de rezervă (VER)	1 200	1 000	800
Volumul rezidual (VR)	1 200	2 400	1 000
Capacitatea reziduală funcţională (CRF)	2 400	3 400	1 800
Capacitatea pulmonară totală (CPT)	6 000	6 000	4 200
VR %din CPT	20	40	24

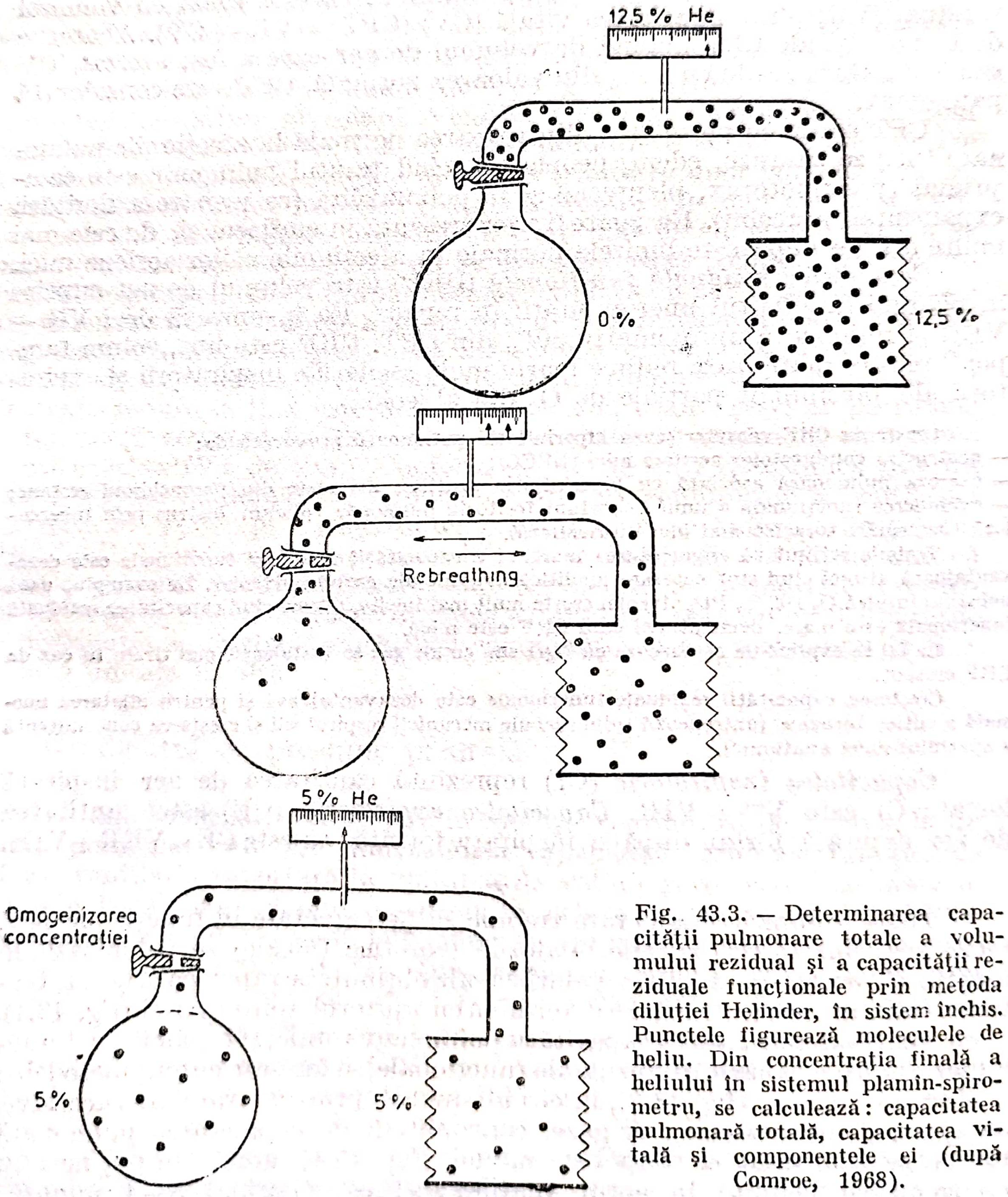
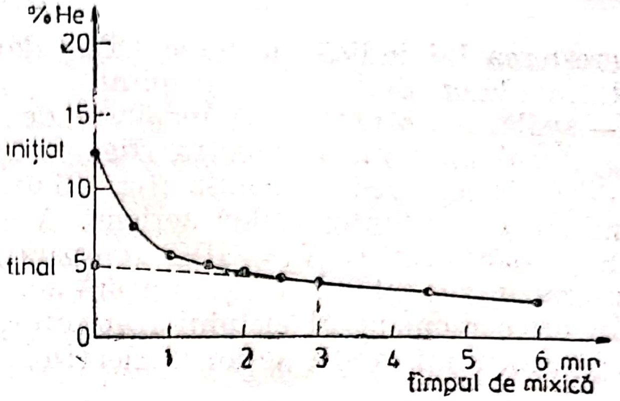


Fig. 43.3. — Determinarea capacităţii pulmonare totale a volumului rezidual şi a capacităţii reziduale funcţionale prin metoda diluţiei Helinder, în sistem închis. Punctele figurează moleculele de heliu. Din concentraţia finală a heliului în sistemul plamîn-spirometru, se calculează: capacitatea pulmonară totală, capacitatea vitală şi componentele ei (după Comroe, 1968).

Fig. 43.4. — Calcularea timpului de mixică. Prin determinări succesive ale heliului, se obţine o curbă, iniţial descendentă, apoi lineară şi lent descendentă (din momentul omogenizării concentraţiei heliului). Concentraţia de heliu, din momentul omogenizării, se citeşte prin extrapolarea curbei lineare. Timpul de mixică este reprezentat de timpul necesar omogenizării heliului (3 minute din diafragma figurii).



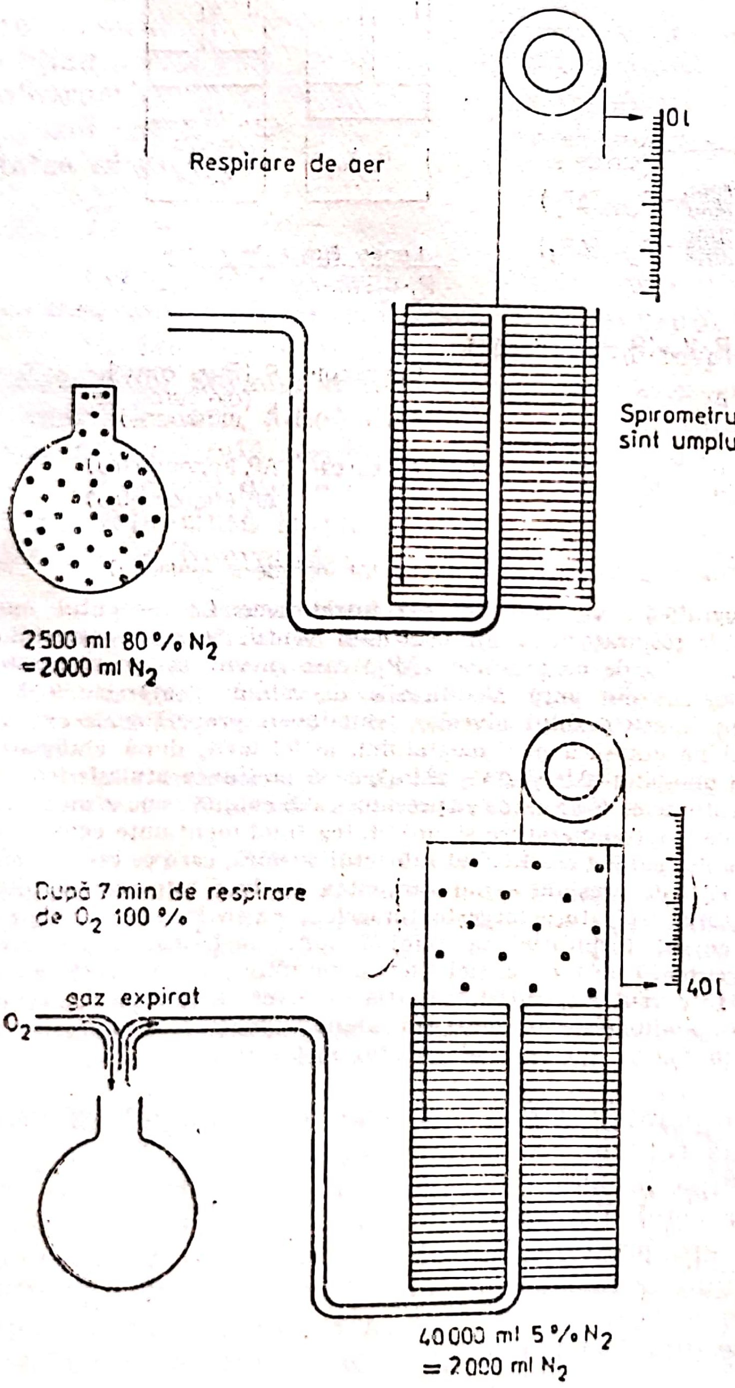

Respirare de aer
10 l
Spirometrul şi tuburile sînt umplute cu O_2
2500 ml 80 % N_2
= 2000 ml N_2
După 7 min de respirare de O_2 100 %
gaz expirat
O_2
40 l
40 000 ml 5 % N_2
= 2000 ml N_2

Fig. 43.5. — Determinarea capacităţii pulmonare totale, a volumului rezidual şi a capacităţii reziduale funcţionale prin metoda spălării N_2 cu O_2, în sistem deschis. Punctele figurează moleculele de N_2. În timpul respirării de O_2 pur, moleculele de N_2 sînt progresiv spălate din plămîni şi introduse împreună cu O_2 în spirometru. Cantitatea de N_2 care se găsea la începutul determinării, în plămîni, se calculează din volumul gazului expirat şi din concentraţia de N_2 din aceasta (după Comroe, 1968).

creşterea lui indică creşterea CPT, dar mai ales tulburarea distribuţiei intrapulmonare a aerului inspirat.

— spălării azotului după respirare de oxigen pur, în circuit deschis cu ajutorul unui nitrogenmetru (fig. 43.5).

— pletismografiei corporale (fig. 43.6), metodă folosită şi pentru determinarea rezistenţei căilor aeriene. Această metodă se bazează pe legea Boyle-Mariotte ($P_0V_0 = PV$, temperatura fiind constantă). Pacientul aşezat într-o cabină etanşă, respiră aerul din cabină printr-o piesă bucală. În orice moment al ciclului respirator, piesa bucală poate fi închisă cu ajutorul unui ventil acţionat electric.

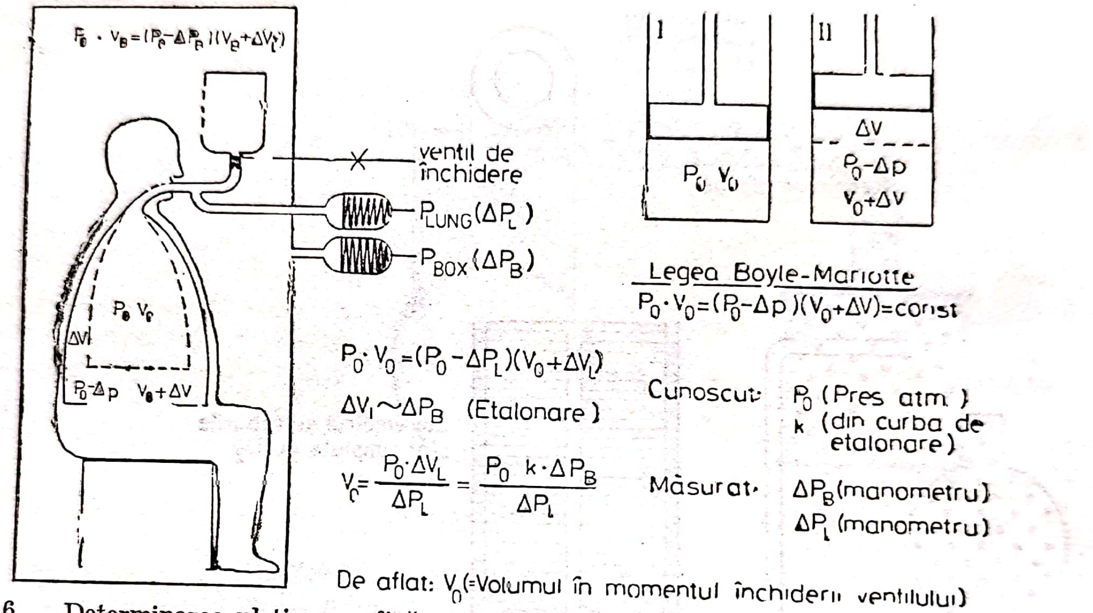

P0 · VB = (P0 − ΔPB)(VB + ΔVL)
ventil de închidere
PLUNG (ΔPL)
PBOX (ΔPB)
P0 V0
ΔV
P0−Δp V0+ΔV
I
II
ΔV
P0−Δp
V0+ΔV
P0 V0
Legea Boyle-Mariotte
P0·V0=(P0−Δp)(V0+ΔV)=const
P0·V0=(P0−ΔPL)(V0+ΔVL)
ΔVl∼ΔPB (Etalonare)
V0= P0·ΔVL/ΔPL = P0 k·ΔPB/ΔPL
Cunoscut: P0 (Pres atm.)
k (din curba de etalonare)
Măsurat: ΔPB (manometru)
ΔPL (manometru)
De aflat: V0 (=Volumul în momentul închiderii ventilului)

Fig. 43.6. — Determinarea pletismografică a volumului de gaz intratoracic. La începutul unei inspiraţii se izolează plămînii şi căile respiratorii cu ajutorul unui ventil. Se cere pacientului să inspire contra acestui obstacol. Variaţiile de presiune (ΔP_L) care survin în cursul acestei manevre sînt măsurate cu manometrul din gură. Modificările de volum intratoracic (ΔV_L) din timpul comprimării şi decomprimării gazului alveolar, sînt invers proporţionale cu variaţiile de presiune (ΔP_B) în cabina etanşă a pletismografului, astfel încît, după etalonare, ΔV_L poate fi calculat din ΔP_B. Cunoscînd ΔP şi ΔV_L (ΔP_B), ca şi presiunea atmosferică, se poate calcula volumul de gaz intratoracic. S-ar crede că presiunea din cabină nu se modifică dacă subiectul inspiră un vclum de aer (temperatura şi umiditatea fiind menţinute constante în cabină); se observă că presiunea din cabină creşte cînd subiectul inspiră, ceea ce este şi normal, pentru că altfel — fără o diferenţă de presiune — nu s-ar putea produce intrarea aerului în plămîni. În inspiraţie, musculatura inspiratorie lărgeşte toracele, ceea ce face ca presiunea intraalveolară să scadă şi în tot cursul inspiraţiei să rămînă subatmosferică. Decompresiunea aerului alveolar se repercutează asupra cutiei pletismografului, cu o creştere de presiune (prin lărgirea toracelui). În cursul inspiraţiei, situaţia se inversează, deoarece acum aerul alveolar este comprimat. Din modificările presiunii din cabină se poate deduce presiunea intraalveolară în fiecare moment al ciclului respirator.

Dacă se doreşte compararea CRF, măsurat cu ajutorul diluţiei heliului, cu volumul de gaz toracic, se închide ventilul exact la sfîrşitul unei respiraţii normale. După închiderea robinetului, pacientul continuă mişcarea de inspiraţie a toracelui. La sfîrşitul expiraţiei, cînd viteza curentului de aer este egală cu zero, presiunea gazului toracic, P_0, este egală cu presiunea din cabină. Volumul de gaz toracic, V_0, este necunoscut şi pentru a-l afla, la finele expiraţiei se închide ventilul. În cursul următoarei mişcări respiratorii, toracele se dilată şi, la noua presiune, P corespunde cu noul volum de gaz toracic V (volumul inițial V_0+V_{01} suplimentar $=\Delta V$). Presiunea de la finele inspirației este măsurată cu un manometru interpus între ventil și gura pacientului. Creșterea de volum toracic, ΔV, este dedusă din creșterea de presiune în cabină prin dilatarea toracelui și deci comprimarea aerului. Măsurarea presiunii se face cu un manometru foarte sensibil. Cînd P_0 și ΔV sînt cunoscute, se poate calcula, conform legii Boyle-Mariotte, V_0 de gaz toracic de la finele expirației normale.

Pentru clinică, metoda pletismografică este deosebit de utilă; cu ajutorul ei se poate determina capacitatea pulmonară totală, deci și volumul teritoriilor pulmonare neventilate care nu comunică cu căile respiratorii. La omul sănătos, la care nu există astfel de teritorii, capacitatea reziduală funcțională, determinată pletismografic, este egală cu cea obținută prin metoda de diluție. La bolnavii suferinzi de bronhopatie obstructivă cronică (BPOC), diferența dintre cele două volume reprezintă „gazul captiv" *(trapped gas)*; valoarea acestuia crește paralel cu severitatea obstrucției.

Travaliul respirator

Centrii nervoși reglează așadar ventilația, astfel încît ventilația alveolară suficientă se realizează cu un consum minim de energie.

Pentru travaliul necesar mișcărilor respiratorii (care învinge rezistența căilor aeriene și rezistența tisulară) se ia în considerație presiunea transpulmonară, adică diferența dintre presiunea din cavitatea bucală și cea intrapleurală (esofagiană) și volumul respirator.

Produsul dintre presiune și volum, sumat în cursul unui ciclu ventilator, reprezintă travaliul respirator: $T = \Sigma P x V$. Acesta se modifică în funcție de frecvență și de volumul respirator.

Pentru determinarea separată a travaliului contra rezistenței căilor aeriene se folosește diferența dintre presiunea din cavitatea bucală și cea intraalveolară; pentru determinarea travaliului respirator global (inclusiv mișcările toracelui), se folosește diferența dintre presiunea din cavitatea bucală și cea din cabina pletismografului. Volumul respirator pe unitate de timp este cu atît mai mare cu cît este mai mare diferența de presiune pentru învingerea rezistențelor.

O altă metodă de determinare a travaliului respirator este cea care socotește consumul de energie al unui plămîn de oțel la un bolnav curarizat.

La omul normal, în repaus, travaliul respirator este de circa 0,5 kg·m/minut. La o frecvență a respirației de 15/min este necesar un lucru mecanic de 12 667 g·cm/min pentru expansiunea plămînilor (învingerea rezistențelor elastice ale plămînilor și toracelui), de 706 g·cm/min pentru învingerea rezistențelor la frecare tisulară și de 5 720 g·cm/min pentru învingerea rezistențelor la flux întîmpinate în aer.

Dacă debitul ventilator pe minut se mărește, crește și travaliul respirator, însă în mod supraproporțional, randamentul musculaturii respiratorii fiind redus. Maximul este atins de o ventilație de aproximativ 200 l/minut (V max), cînd travaliul este de 2,50 kg·m/minut (tabelul 43.IV).

Travaliul respirator este crescut în hiperventilație și în toate stările patologice care cresc rezistența la flux (astm, bronhită, emfizem, fibroze și carcinomatoze pulmonare, sindrom Pickwick, cifoscolioză, sclerodermie toracică etc.). În special obstrucția cronică severă a căilor aerifere este cauza cea mai frecventă a creșterii travaliului respirator, care poate atinge valori de 10—12 ori mai mari decît cele normale.

Tabelul 43.IV

Travaliul respirator la diverse frecvenţe şi volume respiratorii (calculat după Otis şi colab. 1954, citat de Comroe jr., 1968)

Frecvenţa respiratorie pe minut	Volumul curent (ml)	Spaţiul mort anatomic (ml)*	Ventilaţia alveolară (ml/min)	Volumul respirator (ml/min)	Travaliul respirator (g/cm/min) pentru învingerea:			
					Rezistenţei elastice (1)	Rezistenţei căilor aeriene (2)	Rezistenţei tisulare (3)	Rezistenţei totale (1+2+3)
5	1 000	200	4 000	5 000	25 000	3 750	375	29 125
10	557	157	4 000	5 570	15 510	4 654	518	20 683
15	411	145	4 000	6 165	12 667	5 720	706	19 093
20	338	138	4 000	6 760	11 430	6 855	927	19 201
30	265	132	4 000	7 950	10 530	9 504	1 513	21 547
40	228	128	4 000	9 120	10 400	12 476	2 276	25 152
50	206	126	4 000	10 300	10 609	15 914	3 278	29 791

* A se observa creşterea spaţiului mort anatomic paralel cu creşterea volumului curent

Randamentul lucrului respirator este de 10%, deci foarte mic. Consumul zilnic de calorii pentru activitatea ventilatorie a fost calculat la 150—200 kcal, reprezentînd 1% din metabolismul bazal (vezi şi cap. 33).

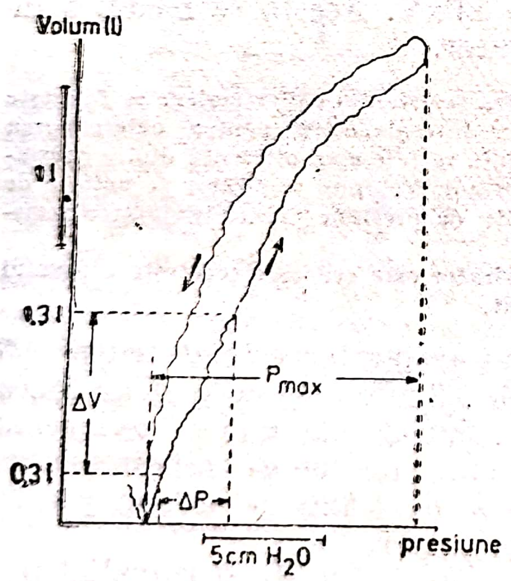


Fig. 43.7. — Curba volum-presiune în condiţii quasi-statice. Sensul săgeţilor indică ramura inspiratorie (dreaptă) şi expiratorie (stîngă) a curbei. Liniile punctate marchează nivelul măsurilor pentru calcularea complianţei (ΔV şi ΔP) şi presiunii inspiratorii maxime: P_{max}

Randamentul respirator per ansamblu, derivat din relaţia: O_2 reţinut de plămîn într-un minut/debit respirator de repaus este 1/40 (200 ml/8000 ml).

Complianţa. Forţa elastică

Complianţa se defineşte prin modificarea de volum (ΔV, exprimată în ml) per unitate de presiune ($\Delta P = 1$ cm H_2O): $C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$ ml/cm H_2O)(fig. 43.7); elastanţa (rezistenţa elastică): $E = \frac{\Delta P}{\Delta V}$ (cm H_2O/1000 ml) *.

Valoarea medie a complianţei la adultul normal este de 200 ml/1 cm H_2O (o variaţie de presiune pleurală de 5 cm H_2O produce o variaţie de volum de 1000 ml). Deci valoarea medie a elastanţei la adultul normal este de 5 cm H_2O/1000 ml.

---

* Sensul comun al noţiunii de elasticitate este sinonim cu distensibilitatea (complianţa) sensul ei fizic este sinonim cu elastanţa (rezistenţa elastică).

Se descrie o complianţă statică şi una dinamică sau funcţională (tabelul 43.V).

Tabelul 43.V

Valorile normale ale parametrilor retracţiei elastice a plămînilor

— Complianţa statică: limite 150—400 (medie: 240) ml/cm H_2O
— Complianţa specifică CRF: limite 40—116 (medie: 78) ml/cm H_2O
— Complianţa specifică CPT: limite 17—43 (medie: 27) ml/cm H_2O
— Presiunea inspiratorie maximă: limite 14,5—41 (media: 25,2) cm H_2O
— Coeficientul de retracţie: limite 2,1—5,9 (medie: 3,6) cm H_2O/1

Complianţa statică exprimă distensibilitatea pulmonară măsurată în apnee (= flux aerian nul).

Pentru a o determina se măsoară presiunea intraesofagiană (practic egală cu presiunea intrapleurală) la sfîrşitul unei expiraţii liniştite şi după inspirarea unui anumit volum de aer. Măsurătorile se repetă de mai multe ori, cu volume inspiratorii din ce în ce mai mari. Complianţa statică poate fi determinată şi pe curbe de volum-presiune înscrise însă în respiraţie lentă, adică în condiţii cvasistatice.

Complianţa **scade** în:

— cazurile grave de fibroză pulmonară difuză, pînă la 10 ml/cm H_2O, adică 5 % din valoarea normală, datorită atît reducerii volumului pulmonar, cît şi a rigidităţii lui. La aceşti bolnavi, pentru o inspiraţie de 500 ml este nevoie de o presiune „negativă" intrapleurală de 50 cm H_2O care, neputînd fi realizată timp îndelungat de musculatura inspiratorie, evoluează către hipoventilaţie;

— stări patologice însoţite de diminuarea volumului pulmonar (restricţie) (tumori, pneumonie sau edem pulmonar) sau de obstrucţie a căilor aeriene;

Complianţa statică **creşte** în emfizemul pulmonar, atunci cînd fibrele elastice din teritoriul alveolar sînt distruse, dar nu sînt înlocuite de fibre colagene. În aceste cazuri de emfizem, diminuarea retracţiei elsatice a plămînului duce la o expiraţie dificilă, chiar în absenţa unei obstrucţii a căilor aeriene. Tulburarea de acest tip se evidenţiază mai ales în expiraţiile forţate.

Complianţa dinamică (sau funcţională) este măsurată pe curbe de volum—presiune, înscrise continuu, în condiţii de ventilaţie. Ea se măsoară deci cînd intervin şi rezistenţele la fluxul aerian din căile respiratorii. În condiţii normale nu există diferenţe notabile între complianţa statică şi cea dinamică, nici chiar la frecvenţe respiratorii foarte mari (pînă la 60 resp./min).

La bolnavii cu sindroame obstructive apare o diferenţă între valorile celor două complianţe (cea dinamică fiind mai mică), care se accentuează mult la frecvenţele respiratorii mari. În aceste condiţii se impune măsurarea pletismografică a rezistenţei căilor aeriene (vezi pag. 763).

Mărimea complianţei depinde de volumul plămînilor.

În exemplul din figura 43.7 (100 ml/5 cm H_2O) revine pentru fiecare din plămîni (considerîndu-i egali ca volum şi proprietăţi elastice) 500 ml/5 cm H_2O, deci o complianţă mai mică: 100 ml/1 cm H_2O; pentru un lob al plămînului drept revine o modificare de volum de 500:3 = 170 ml, deci o complianţă de 170 ml/5 cm H_2O = 33 ml/1 cm H_2O.

Deci, valoarea complianţei poate fi expresivă pentru distensibilitatea ţesutului pulmonar numai dacă este raportată la volumul pulmonar.

Raportul complianţă/volum pulmonar (CPT sau CRF) este denumit complianţă specifică (tabelul 43.V). Acesta scade în cazurile în care ţesutul pulmonar devine mai puţin distensibil, mai rigid, adică în diversele fibroze interstiţiale sau pleurale (fibrele colagene sau conjunctive se caracterizează printr-un raport lungime/tensiune, deci volum/presiune, diferit de cel al fibrelor elastice).

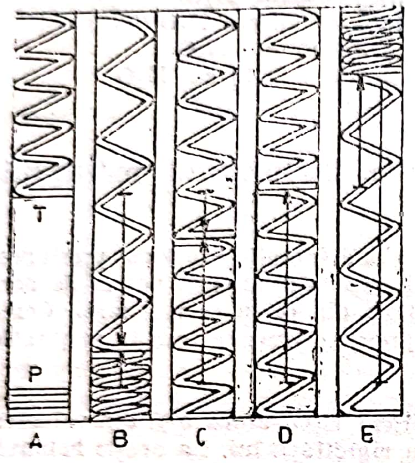


Fig. 43.8. — Schema rezistenţelor elastice ale plămînilor (P) şi cutiei toracice (T). A, Torace deschis; B, expiraţie maximă; C, CRF; D Inspiraţie; E, Inspiraţie profundă (după Knowless şi colab. (citat de Comroe, 1968)). A. deschiderea cavităţii pleurale colabază plămînul. B. într-o aspiraţie maximală, plămînul conţine volumul rezidual, ambele arcuri sînt întinse, mai ales cel al cutiei toracice, astfel încît inspiraţia următoare va fi făcută şi cu ajutorul arcului (forţei elastice) cutiei toracice; C. după expirarea unui volum curent normal, plămînul conţine capacitatea reziduală funcţională, arcul cutiei toracice este puţin întins, iar cel al plămînilor ceva mai mult; D. inspiraţia următoare a volumului curent normal se va face cu ajutorul foarte slab al arcului cutiei toracice, pînă la completa lui destindere (poziţie identică cu cea din compartimentul A), la sfîrşitul inspirării volumului curent; expiraţia următoare se va face numai datorită retracţiei arcului plămînilor; E. într-o inspiraţie, profundă, arcul plămînilor se întinde foarte mult iar cel al cutieri toracice se comprimă foarte mult. De data aceasta, expiraţia se face datorită atît decomprimării arcului cutiei toracice, cît şi retracţiei arcului plămînilor.

Complianţa poate măsura atît elasticitatea plămînului cît şi pe cea a cutiei toracice, ca fiind forţele elastice cele mai importante pentru exprimarea bifazică a mişcărilor ventilatorii (fig. 43.8). Din relaţia celor două elasticităţi (pulmonare şi toracică) rezultă complianţa totală a arborelui toraco-pulmonar :

$$\frac{1}{\text{complianţa totală}} = \frac{1}{\text{complianţa pulmonară}} + \frac{1}{\text{complianţa toracică}}$$

Valorile normale pentru bărbatul tînăr sînt : complianţa totală : 100 ml/cm H_2O ; complianţa pulmonară : 200 ml/cm H_2O ; complianţa toracică : 200 ml/cm H_2O.

Complianţa toracică este scăzută în:
— toate formele de cifoscolioză;
— sclerodermia cu localizare toracică, în bolile cu spasticitate a musculaturii toracice (boala Parkinson, miotonie);
— bolile abdominale cu poziţie înaltă a diafragmului(care face şi el parte din pereţii cutiei toracice);
— sindromul Pickwick (perete toracic mai rigid din cauza stratului gros de ţesut adipos şi a poziţiei înalte a diafragmului).

Rezistenţa la fluxul de aer. Forţe vîscoase

Aerul se comportă ca un lichid cu vîscozitate redusă. Legea care guvernează rezistenţa la fluxul de aer prin tuburi este aceiaşi cu legea rezistenței la fluxul de lichide și anume, legea lui Poiseuille:

$$\Delta P \text{ (în dine/cm}^2\text{)} = \frac{V \cdot 8n \cdot l}{\pi \times r^4}.$$

Aplicată la fluxurile laminare (neturbulente) diferența de presiune (ΔP) între începutul și sfîrșitul tubului, necesară deplasării unui volum de lichid, este direct proporțională cu acest volum (V), cu vîscozitatea lichidului (n) și cu lungimea tubului (l) și invers proporțională cu puterea a 4-a a razei tubului (r). Din această cauză, raza tubului este de o importanță deosebită pentru rezistența la flux: dacă lungimea tubului crește de 4 ori presiunea trebuie să crească tot de 4 ori, dar dacă raza tubului se înjumătățește presiunea care menține fluxul constant trebuie să crească de 16 ori.

Asemănarea căilor aeriene cu tubul lui Pouiseuille nu este decît foarte aproximativă, deoarece în acestea fluxul de aer devine adesea turbulent — mai ales la bifurcațiile bronhiilor și la strîmtorile fiziologice (glotă) sau patologică (stenoze bronhice) (vezi pag. 676).

Determinarea rezistenței la flux a căilor aeriene (denumită și rezistență) se face pe baza analogiei cu legea lui Ohm din electricitate:

$$\Omega = \frac{\text{Volți (diferența de tensiune a curentului)}}{\text{Amperi (intensitatea curentului)}} \text{ și anume } R = \frac{\Delta P \text{ (diferența de presiune)}}{V \text{ (volumul curent)}}.$$

Diferența de presiune este cea dintre presiunea din gură și cea din alveole, determinabilă prin pletismografia corporală, pe baza legii Boyle-Mariotte (fig. 43.6 și 43.9).

Trebuie subliniat că presiunea intraalveolară nu este identică cu cea intrapleurală (esofagiană); diferența dintre ele este dată de presiunea necesară învingerii rezistenței tisulare a plămînilor. Dacă se recalculează rezistența față de presiunea intrapleurală (esofagiană), se determină *global* rezistența *căilor aeriene + rezistența tisulară pulmonară;* la omul normal, raportul dintre ele este de aproximativ 80% din rezistența globală.

Rezistența totală a căilor aeriene, determinată la adultul sănătos prin pletismografie corporală, este în medie de 1,85 ± 1,25 cm H_2O/l/sec; cifrele indică o dispersie mare a valorilor.

Rezistența totală a căilor aeriene este produsă 85% (1,6 cm H_2O) de căile mari și numai 15% (0,25 cm H_2O) de căile mici, contrar părerii clasice a lui Rohrer. Într-o creștere de 6 ori a rezistenței căilor mici, (1,5 cm H_2O), rezistența totală poate rămîne încă în limite normale ($1{,}6 + 1{,}5 = 3{,}1$ cm H_2O/P/l).

Factorii care influențează rezistența căilor aeriene sînt variați; unii o cresc, alții o scad (tabelul 43.VI).

Tabelul 43.VI

Modificări ale rezistenței la fluxul de aer

Creștere:

- contracția musculaturii bronhice și/sau bronhiolare (astm bronhic, bronhită)
- edemul inflamator al mucoasei bronhice și/sau bronhiolare (bronhită, bronhiolită) sau edem prin stază în venele bronhice (insuficiența cardiacă stîngă)
- obstrucția căilor aeriene prin secreții, lichid de edem sau corp străin
- fibroza stenozantă sau compresia bronhiilor și/sau bronhiolelor
- colabarea sau cudarea bronhiilor și/sau bronhiolelor prin pierderea țesutului de susținere (cartilaginos, elastic)

Scădere:

- creșterea volumului pulmonar, (la expansiunea plămînilor căile aeriene se lărgesc)
- mecanic, prin forțele de tracțiuni peribronhice și peribronhiolare (presiunea subatmosferică intrapleurală și transpulmonară)
- reflex, prin scăderea tonusului musculaturii bronhice și bronhiolare în cursul inflației

Valoarea reciprocă a rezistenţei, $\frac{1}{R}$ conductanţa, se modifică direct proporţional cu capacitatea respiratorie funcţională (CRF). Aceasta este posibil prin faptul că elementele cartilaginoase din trahee, bronhii şi bronhiole au forme de inele incomplete sau plăci, permiţînd modificări de calibru, iar bronhiolele, care au un diametru interior sub 1 mm, nu posedă decît tunica musculară. Într-o inspiraţie normală, rezistenţa căilor aeriene scade măsurabil, iar spre sfîrşitul expiraţiei creşte.

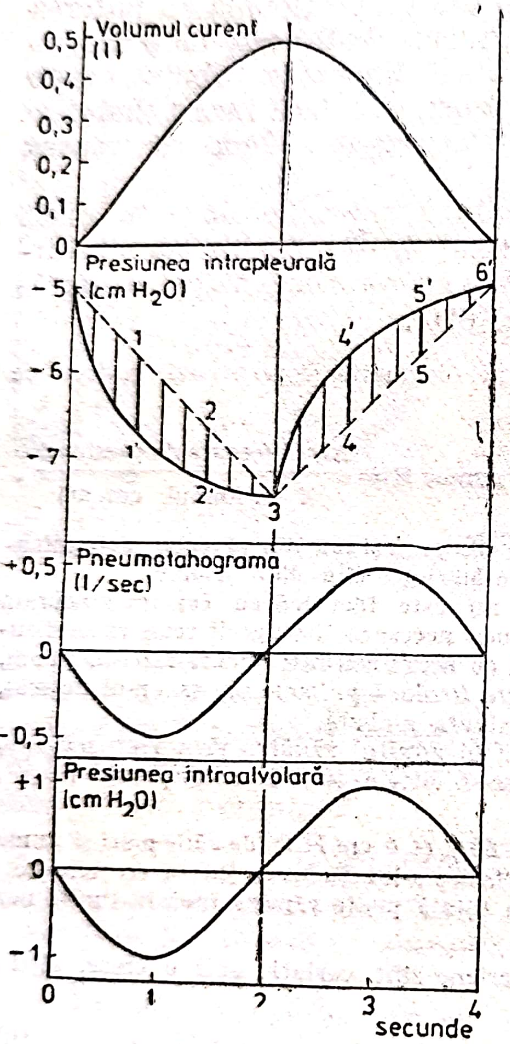


Fig. 43.9. — Modificările de volum şi presiune în cursul unui ciclu respirator. De fapt, expiraţia durează mai mult decît inspiraţia şi curba vitezei fluxului aerian — pneumotahograma nu are o formă sinusoidală. Din curba pneumotahogramei reiese că fluxul aerian este egal cu zero în 3 puncte, şi anume la schimbările de sens ale fluxului: la începutul inspiraţiei (0) la sfîrşitul inspiraţiei (2) şi la sfîrşitul expiraţiei (4) (egal, de fapt, cu primul). În aceste momente presiunea intraalveolară este egală cu presiunea atmosferică. Dacă nu ar exista rezistenţele de frecare împotriva fluxului aerian, presiunea intrapleurală ar scădea linear în cursul inspiraţiei, de la —5 la —7,5 cm H_2O (linia punctată 0—1—2—3) şi ar creşte linear în expiraţie, de la —7,5 la —5 cm H_2O (linia punctată 3—4—5—6). În realitate, în cursul inspiraţiei, presiunea intrapleurală este mai accentuat subatmosferică (linia continuă 0—1′—2′—3), ar în cursul expiraţiei ceva mai ridicată (linia continuă 3 — 4′ —5′ —6), pentru că este necesar un plus de presiune pentru învingerea rezistenţelor de frecare împotriva fluxului aerian. Numai la punctele cu flux nul, presiunea intrapleurală se opune doar rezistenţelor elastice.

Diferenţa de rezistenţă a căilor aeriene în inspiraţie şi expiraţie explică de ce, pe o spirogramă normală, cu desfăşurarea rapidă a hîrtiei şi înscrierea unei inspiraţii maximale şi unei expiraţii forţate, curba inspiratorie este o linie directă, rapid ascendentă, iar cea expiratorie, o curbă iniţială la fel de rapidă, însă în ultima treime a expiraţiei mult mai lent descendentă. La bolnavii cu disfuncţii obstructive (emfizem, bronhiolită, astm), această lentoare a curbei expiratorii se accentuează paralel cu gradul obstrucţiei.

Determinarea volumului expirator maximal (VEM) (tabelul 43.VII) (care indică capacitatea de eliminare forţată a aerului din plămîni) permite măsurarea gradului de obstrucţie a căilor aeriene şi deci informarea directă asupra rezistenţei la flux pe care o opune conductul aerian.

Volumul expirator maximal se determină cel mai frecvent pe prima secundă a expiraţiei (VEM/1 sec = VEMS) (fig. 43.2) corectat (BTPS) * se exprimă în ml şi procente din

---

* BTPS = presiunea barometrică în condiţii de saturaţie cu vapori de apă la temperatura corpului.

Tabelul 43.VII

Debitele ventilatorii

Denumire	Definiţie	Metode de determinare	Valori normale	Abatere patologică	Interpretare
1	2	3	4	5	6
I. Debitul expirator maxim instantaneu de vîrf (PEFR)	Fluxul de aer maxim $(1 \cdot s^{-1})$ realizat în cursul unei expiraţii complete	Pneumotahografie	variază cu: — sexul — vîrsta la copii cu înălţimea	scăderea cu mai mult de 2 abateri standard faţă de medie	Scăderea PEFR poate fi determinată de: — diminuarea forţei de contracţie a muşchilor ventilatori; — diminuarea (restricţia) volumului pulmonar; — stenoze ale căilor aerifere; — micşorarea reculului elastic pulmonar.
II. Debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV (VEmax x50)	Fluxul de aer maxim $(l \cdot s^{-1})$ atins în cursul unei expiraţii complete şi forţele în momentul în care s-a eliminat 50% din CV	id.	id.	id.	Scăderea VEmx poate fi determinată de: — creşterea rezistenţei la flux în căile aerifere periferice, — micşorarea reculului elastic pulmonar, — diminuarea volumului pulmonar.
III. Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)	Volumul de aer eliminat din plămîni în prima secundă a unei expiraţii complete (ml). Este exprimat şi ca raport VEMS x 100/CV	Spirografie	variază cu: — sexul — vîrsta — înălţimea (v. tabelul 43.III)	Scăderea cu 20% faţă de normal	Scăderea VEMS poate fi determinată de: — scăderea CV (restricţie volumetrică): raportul VEMS/CV rămîne normal; — stenoze ale căilor aerifere şi/sau — micşorarea reculului elastic pulmonar; raportul VEMS/CV scade (obstrucţie). — asocierea precedentelor.

Tabelul 43.VII continuare

1	2	3	4	5	6
IV. Volumul inspirator maxim pe secundă (VIMS)	Volumul de aer inspirat în prima secundă a unei inspirații maxime și rapide (ml)	Spirografie	egal cu CV	scădere	Scăderea VIMS se întîlnește în stenozele laringo-traheale fixe ori variabile, extratoracice
V. Debitul expirator mediu între 25 și 75 % CV (VEM 25—75)	Volumul de gaz expirat în jumătatea mijlocie a CV în cursul unei expirații maxime și forțate, raportată la timp	Spirografie	variază cu CV	scădere	v. VEMS
VI. Ventilația maximă (Vmx)	Volumul maxim de aer ($l \cdot min^{-1}$) care poate fi mobilizat într-un minut, cînd subiectul examinat ventilează cît poate de adînc și de rapid.	Spirografie, gazometrie sau pneumotahografie pt. Vmx dir sau VEMS x 30 pt. Vmx.ind.	variază cu : — sexul — vîrsta — înălțimea	scădere cu 20 % față de normal	Scăderea Vmx poate fi determinată de : — reducerea CV și a complicației pulmonare sau/și de — creșterea rezistenței la flux.

valoarea teoretică (tabele în funcție de sex, vîrstă și talie). Acest parametru indică, atunci cînd este scăzut, o disfuncție ventilatoare, în general. VEMS este scăzut atît în cazul unei diminuări excesive a capacității vitale, în absența obstrucției (disfuncție ventilatoare restrictivă), cît și în cazul unei capacități vitale normale, însoțite de o obstrucție a căilor aeriene mari și/sau mijlocii (disfuncție ventilatoare obstructivă).

Pentru diferențierea disfuncțiilor obstructive și mixte s-a introdus exprimarea VEMS/CV × 100 (Tiffeneau), care poartă și numele de „indice de permeabilitate bronhică''. La omul normal, VEMS trebuie să nu fie mai mic de 80% din CV.

Alți autori folosesc volumul expirator maximal între 0,25 și 0,75 secunde (VEM = = 0,25—0,75 sec) sau pe 3 secunde (VEM = 3 sec), debitul (l/min) în timpul expirației forțate a primului litru de aer, după eliminarea primelor 200 ml (adică 200—1 200 ml) sau debitul (l/min) la mijlocul (50%) expirației forțate (DME normal = 400—600 l/min). Marele avantaj al acestei metode este simplitatea și reproductibilitatea ei, la testările de rutină; singurul dezavantaj este acela că, spre deosebire de pletismografia corporală, este necesară colaborarea bolnavului.

Obstrucția căilor aeriene se repercutează și asupra duratei expirației. La omul normal expirația durează de 1—2 ori mai mult decît inspirația; la bolnavii suferind de obstrucție, sau cu diminuarea complianței plămînilor și/sau toracelui, durata expirației crește.

Afectarea selectivă a segmentului bronhic distal cu creșterea consecutivă a rezistenței la flux în acest teritoriu („boala căilor aeriene mici'') scapă spirometriei clasice (VEMS/CV x 100 normal), ca și determinării pletismografice a rezistenței totale a căilor aeriene (vezi mai sus); ea se evidențiază în principal prin determinarea complianței dinamice a „volumului închis'' și a diferenței alveolocapilare în presiunea O_2. Dintre metodele spirografice, singura indicativă pentru creșterea rezistenței la flux în segmentul bronhial distal este DME 25—75% CV.

În epoca de dinainte a răspîndirii înregistrării VEMS și raportului VEMS/CV x 100, s-a folosit pe scară largă determinarea *ventilației maxime voluntare* (VMV sau Vmax), denumite și debit respirator maximal (DRM) adică volumul maxim de aer ce poate fi ventilat voluntar timp de 10—15 sec și înmulțit cu șase respectiv patru, pentru a obține ventilația/min. Subiectul trebuie lăsat să-și aleagă singur frecvența și profunzimea respirațiilor; de regulă se realizează debitul maximal cu 40—70 respirații/min. și cu un volum curent egal cu 50% din CV. Volumul obținut se exprimă în % din valoarea teoretică (patologic, sub 75%). Întregistrarea corectă a Vmax cere precauții tehnice deosebite (valve cu rezistență minimă) și este obositor pentru subiect, motive pentru care metoda a fost aproape unanim abandonată.

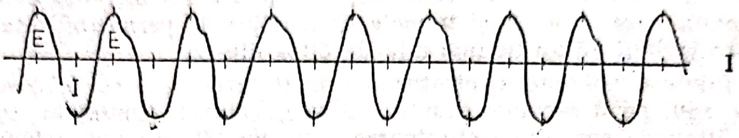
Pneumotahografia este tot o metodă de punere în evidență a obstrucției căilor aeriene. Spre deosebire de spirogramă care, din punct de vedere matematic, este o curbă integrativă care înregistrează volume respiratorii, pneumotahograma este o curbă diferențială care înregistrează vitezele fluxului de aer inspirat. În același timp, ea permite înregistrarea exactă a duratei și formei fazelor respiratorii, precum și măsurarea volumului inspirator și expirator (prin planimetrare, operație care realizează operația de integrare) (fig. 43.10).

Folosind duratele dintre momentele de culminare ale vitezelor (segmente I—E și E—I din fig. 43.10), Motley și Tomashelski (1952) descriu două tipuri de modificări patologice:

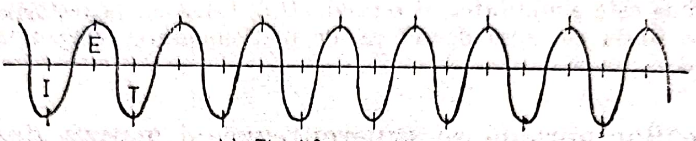
— tipul obstructiv, în care valoarea raportului I—E/E-I este mai scăzută, prin creșterea accentuată a segmentului E—I;

— tipul întîlnit în scăderea distensibilității (complianței) parenchimului pulmonar, în care valoarea raportului I—E/E—I este mult crescută prin alungirea segmentului I—E și reducerea semgentului E—I.

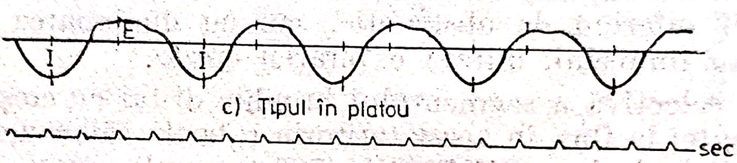
În mod normal, raportul I—E/E—I este aproximativ egal cu 1.



a) Tipul ascuțit



b) Tipul în cupolă



c) Tipul în platou

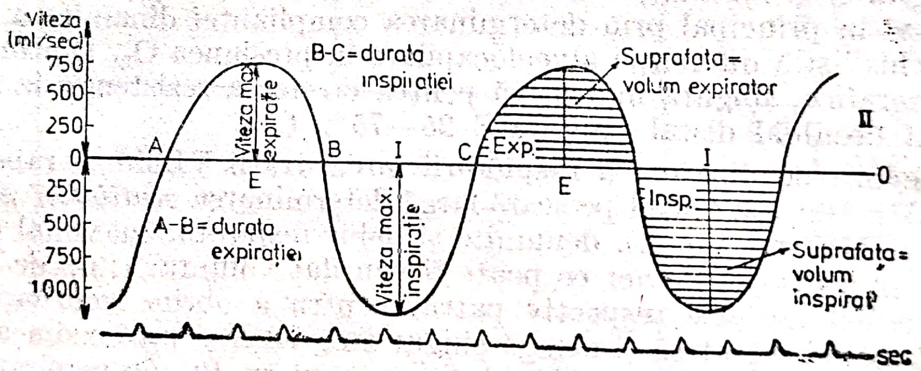

Viteza (ml/sec)
750
500
250
0
250
500
750
1000
B-C=durata inspirației
Suprafața = volum expirator
II
Viteza max. expirație
A
B
I
C
Exp.
0
E
E
I
Insp.
A-B=durata expirației
Viteza max. inspirație
Suprafața = volum inspirat
sec

Fig. 43.10. — Trei tipuri de pneumotahograme normale (I) și principiul pneumotahogramei (II).

Principiul fizic al înregistrării constă în realizarea unei diferențe de presiune în fluxul respirat. Această diferență de presiune este obținută prin frecare și este direct proporțională cu viteza de circulație a aerului. Ea se realizează ca într-un tub Venturi, fie prin interpunerea unei stenoze inelare (model Hochrein) sau a unui ecran de sîrmă (model Silverman), fie prin divizarea curentului de aer într-un număr de tuburi paralele (model Fleisch). Înregistrarea diferenței dintre presiunea dinaintea stenozei și cea de după se face cu ajutorul unui manometru diferențial și al unui dispozitiv de înscriere.

DIFUZIUNEA GAZELOR RESPIRATORII (O_2 ȘI CO_2)

Procesele biofizice și biochimice ce au loc în vederea trecerii gazelor atmosferice în sînge și din sînge în atmosferă, printr-o membrană permeabilă definesc difuziunea gazelor.

Difuziunea gazelor include două faze : gazoasă (trecerea canal alveolar → alveolă, și invers) și lichidă (prin membrana alveolo-capilară sau bariera aer-sînge).

Factori ce condiționează difuziunea gazelor

Astfel că în cadrul difuziunii gazelor pot fi discutate două aspecte, care devin și factori ce condiționează fenomenul : 1. structura și funcția membranei alveolo-capilare și a barierei aer-sînge, în general și 2. legile fizice după care are loc difuziunea.

Legile fizice ce guvernează schimburile respiratorii

Legea Boyle-Mariotte. Presiunea sub care se găsește un gaz într-un spațiu închis variază invers proporțional cu volumul său, atunci cînd temperatura este constantă. Astfel că $P \cdot V =$ constant.

Legea Gay-Lussac-Charles. Volumul unui gaz la presiune constantă este proporțional cu temperatura lui absorbită. Aceasta înseamnă că un gaz într-un spațiu închis își mărește presiunea cu creșterea temperaturii.

Legea Dalton, a presiunii parțiale. Într-un amestec de gaze, fiecare gaz se comportă ca și cum ar ocupa singur volumul dat. Aceasta face ca determinările separate pentru O_2 să nu le influențeze pe cele pentru CO_2.

Legea difuziunii gazelor stipulează tendința unui gaz de a își egaliza concentrația moleculară într-un spațiu dat. Dat fiind faptul că în aerul inspirat O_2 are o presiune parțială de 158,3 iar în sîngele venos de numai 40, scurgerea O_2 se va face în sensul canal alveolar → alveolă → sînge. Fenomenul este invers pentru CO_2 : acesta va difuza din sînge spre alveolă (tabelul 43.VIII).

Tabelul 43.VIII

Presiunile parțiale ale gazelor respiratorii (mm Hg)

O_2	Aer inspirat	Aer expirat*	Aer alveolar	Sînge arterial	Sînge venos
O_2	158,3	116	105(100)	96–99**	40 (37)
CO_2	0,3	30	40	40	46
N_2	996,4	575	568	547	570
H_2O (vapori)	5	39	47	47	47
Total	760	760	760	730	703

* Se consideră în prezent că, în condiții fiziologice, sîngele care părăsește capilarul pulmonar are o tensiune de O_2 similară celei alveolare.

** Aerul expirat este aerul alveolar plus spațiul mort

Deci, O_2 difuzează spre alveole și CO_2 spre canalele alveolare. Pe de o parte, cînd distanța de parcurs spre difuziune este mare, de exemplu de la alveole la gură, viteza de difuziune fiind mult prea mică, nu produce schimbări gazoase utile, de unde necesitatea ventilației. Pe de altă parte, alveolele sînt scurte și au diametrul redus (diametru de aproximativ 100 μm) încît orice diferență de concentrație (presiune parțială) a gazelor între centrul și periferia alveolei este egalizată într-o fracțiune de secundă. În emfizemul pulmonar însă, cînd septuri interaalveolare au fost distruse și mai multe alveole confluează, distanța de difuziune se lungește mult, astfel că înăuntrul bulelor (rezultate din confluența mai multor alveole) apar inegalități ale presiunii alveolare a O_2: de exemplu, la o distanță de difuziune de 0,5 mm, omogenizarea este aproape completă (80 %) după 0,002 s, iar la o distanță de 7 mm este similară numai după 0,38 s.

Legea Henry, a coeficientului de solubilitate. La temperatură constantă, cantitatea de gaz care se dizolvă într-un lichid dat este proporțională cu presiunea parțială a gazului. Raportul între coeficientele de solubilitate în apă ale CO_2 (0,592) și O_2 (0,0244) este de 24,3.

Legea Graham, a coeficientului de absorție, definește mărimea volumului care difuzează pe o distanță și o suprafață, în intervalul de timp, la 1 atmosferă (pentru O_2: 23—45 $cm^3/1\ \mu m/1\ cm^2/min/1$ atm. Legea Graham definește și viteza de difuziune. Aceasta din urmă depinde și de legea Henry: viteza de difuziune este direct proporțională și cu coeficientul de solubilitate.

Viteza de difuziune a gazelor în aer este invers proporțională cu rădăcina pătrată a greutății lor moleculare. Conform acestei legi, pentru O_2 și CO_2 vitezele relative de difuziune sînt deci: $O_2 : \sqrt{32} = 5{,}65$ și $CO_2 : \sqrt{44} = 6{,}63$, de unde reiese că gazul alveolar (O_2) difuzează ceva mai repede decît CO_2.

Cînd difuziunea are loc prin două faze (gazoasă și lichidă) *viteza de difuziune a unui gaz este direct proporțională cu radicalul greutății moleculare a gazului* (legea lui Graham):

Viteza de difuziune a CO_2 este $0{,}592 \cdot 6{,}63$ iar viteza de difuziunea O_2 este $0{,}0244 \cdot 5{,}65$. Deci în comparație cu O_2, CO_2 are o viteză de difuziune alveolocapilară de aproximativ 25 ori mai mare (înăuntrul alveolei, în aer, CO_2 difuzează mai încet decît O_2). Din această cauză, din difuziunea CO_2 nu rezultă aproape niciodată probleme clinice. Fac excepție bolnavii care, prezentînd tulburare atît de gravă de difuziune, nu pot fi menținuți în viață decît prin inhalare de O_2 pur.

Structura și funcția barierei aer-sînge

Lungimea căii de diftziune (grosimea membranei alveolocapilare) (tabelul 43.IX). Pînă să ajungă la molecula de Hb, cu care se leagă chimic, molecula de O_2 din gazul alveolar trebuie să parcurgă stratul de surfactant care tapisează alveola, epiteliul alveolar, endoteliul capilar, un strat de plasmă din sîngele capilar, membrana și lichidul intracelular ale eritrocitului. Grosimea normală a membranei alveolocapilare formată din epiteliul alveolar și endoteliul capilar cu membranele lor bazale este de 0,5—0,8 μm (fig. 43.11).

Tabelul 42.IX

Morfohistologia barierei aer—sînge

pelicula lichidiană tensioactivă (surfactantul pulmonar)
eliteliul alveolar (vezi pag. 672)
lamina lucida
lamina densa
zona difuză
membrana bazală a capilarului
endoteliu capilar
plasma
membrana plasmatică a eritrocitului

În cazuri patologice (bloc alveolocapilar) ea poate să ajungă la 3—4 μm. Membrana este în mod normal groasă de aproximativ 4 μm, în zonele în care se află nucleii celulelor epi- și entoteliale. Foarte probabil că în aceste zone nu are loc un schimb rapid de gaze.

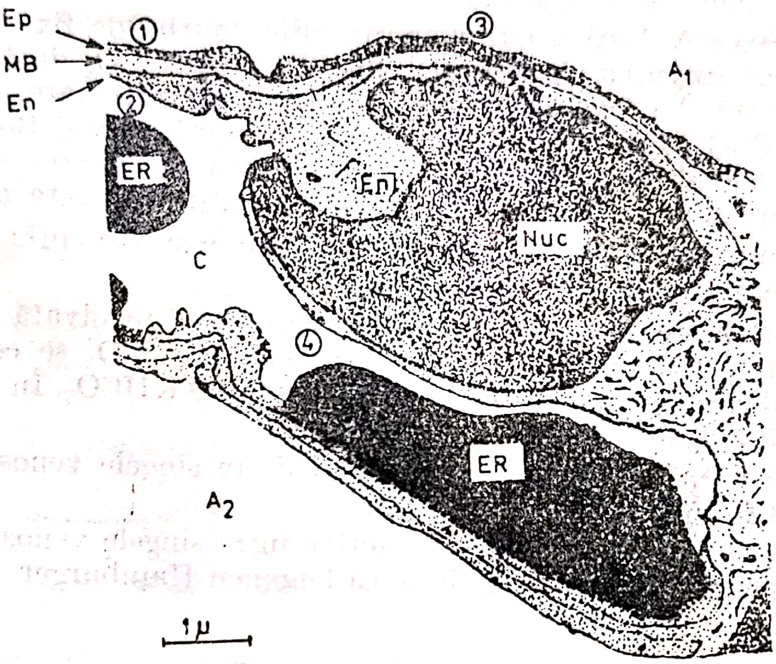


Fig. 43.11. — Sept interalveolar din plămîn de șoarece matur (imagine de microscopie electronică). A_1 și A_2 — alveole; C = capilar; ER = eritrocit; Ep = epiteliu alveolar; MB = membrană bazală; En = endoteliu capilar; Nuc = nucleul unei celule endoteliale. Distanța dintre punctele 1 și 2, care desparte aerul alveolar de sînge este de 0,5 μm.

Mărimea suprafeței de difuziune (aproximativ 70 m^2) * este constituită numai din alveolele ventilate și în contact cu capilarele perfuzate.

Această suprafață este redusă în emfizemul pulmonar, cînd o parte din septurile interalveolare și capilare este distrusă precum și atunci cînd teritorii alveolare nu sînt ventilate sau nu sînt perfuzate. În efort, se deschid capilarele de rezervă la fel, atunci cînd o arteră, pulmonară este obstruată se deschid capilarele de rezervă ale plămînului opus, astfel încît suprafața de difuziune se normalizează destul de rapid.

Funcționalitatea barierei aer-sînge depinde și de alți factori : timpul de contact dintre sîngele capilar și gazul alveolar (normal 0,7—0,8 secunde) și forma curbei de disociație a HbO_2, deplasată la stînga (pleionectică) ca urmare a creșterii pH, ceea ce facilizează încărcarea cu O_2 (invers ca la țesuturi).

Faza sanguină a difuziunii gazelor respiratorii

În cadrul fazei sanguine a difuziunii gazelor prin bariera aer-sînge (deci pînă după pătrunderea O_2 și CO_2 în eritrocit, respectiv alveolă) pot fi discutate : formele de transport ale gazelor, fenomenul de fixare-disociere și schimburile efective de gaze.

---

* După unii autori suprafața alveolară ,,efectivă", adică cea lipsită de interpoziția nucleilor, este de numai 40 m^2.

Oxigenul este transportat dizolvat, ca atare (O_2), și combinat cu hemoglobina, sub formă de oxihemoglobină (O_2Hb). Sub această din urmă formă, O_2 este prezent într-o cantitate de 70 de ori mai mare ca cea dizolvată. Oxigenul se leagă de atomul de Fe al Hb dar nu-și schimbă structura, rămînînd O_2 molecular. 1 g Hb leagă 1,38 ml O_2.

O_2 se fixează după o curbă în S italic (curba de fixare), care depinde de legile fizice enumerate mai sus. La presiune O_2 de 100 mmHg, Hb se saturează. La 20—50 mmHg disocierea O_2 este mare. Fixarea depinde și de PCO_2, pH (acestea din urmă generează efectul Bohr), temperatură, săruri, acid DPG (care crește capacitatea de legare, vezi și pag. 86 325), Hipercapnia și acidoza aplatizează curba și cresc rata disocierii O_2.

Cantitatea totală de O_2 existentă în sînge este 850 cm^3; lipsa ventilației antrenează moartea în 3—5 min.

Bioxidul de carbon este transportat sub formă dizolvată (2,75 ml/dl) și combinată în eritrocit și în plasmă. În eritrocit, CO_2 se combină sub formă de carbonat de Hb, carbHb, carbaminoHb și $KHCO_3$. În plasmă, CO_2 circula sub formă de $NaHCO_3$.

Fixarea CO_2 se face extrem de puternic în sîngele venos care și cedează greu CO_2 (spre deosebire de O_2).

CO_2 este implicat în schimburi active între sîngele venos și cel arterial. Aceste schimburi au fost definite ca fenomen Hamburger (fig. 43.12).

Capacitatea de difuziune pulmonară (Dp)

Prin analogie cu circuitele electrice, se poate afirma că difuziunea reprezintă o conductanță, iar valoarea ei reciprocă $\left(\frac{1}{Dp}\right)$ rezistența pe care o opune plămînul la transferul de gaz.

După legea lui Ohm: rezistența $= \dfrac{\text{diferența de presiune}}{\text{debit}}$ iar conductanța (capacitatea de difuziune) $= \dfrac{\text{debit}}{\text{diferență de presiune}}$. Astfel că pentru capacitatea de difuziune a O_2, relația este $DpO_2 = \dfrac{\text{ml } O_2\text{/min care trec din aolveole în capilare}}{PO_2 \text{ medie alveolară} - PO_2 \text{ medie capilară}}$.

Capacitatea de difuziune pulmonară se definește deci ca fiind numărul de ml de gaz transferat pe minut, raportat la diferența presiunilor medii de gaz în alveole și sîngele capilar.

Unii autori au propus înlocuirea termenului de difuziune prin cel de „factor de transfer".

În capacitatea de difuziune pulmonară (Dp) se disting două componente: una revine difuziunii prin membrana alveolocapilară (DM), a doua revine hematiilor din patul capilar (θVC). Între ele se stabilește relația:

$$\frac{1}{Dp} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta VC}.$$

Această ecuaţie constituie aplicarea legii sumării rezistenţelor în serie, din cadrul circuitelor electrice. Aproximativ jumătate din rezistenţa de difuziune depinde de hematiile din capilarele pulmonare.

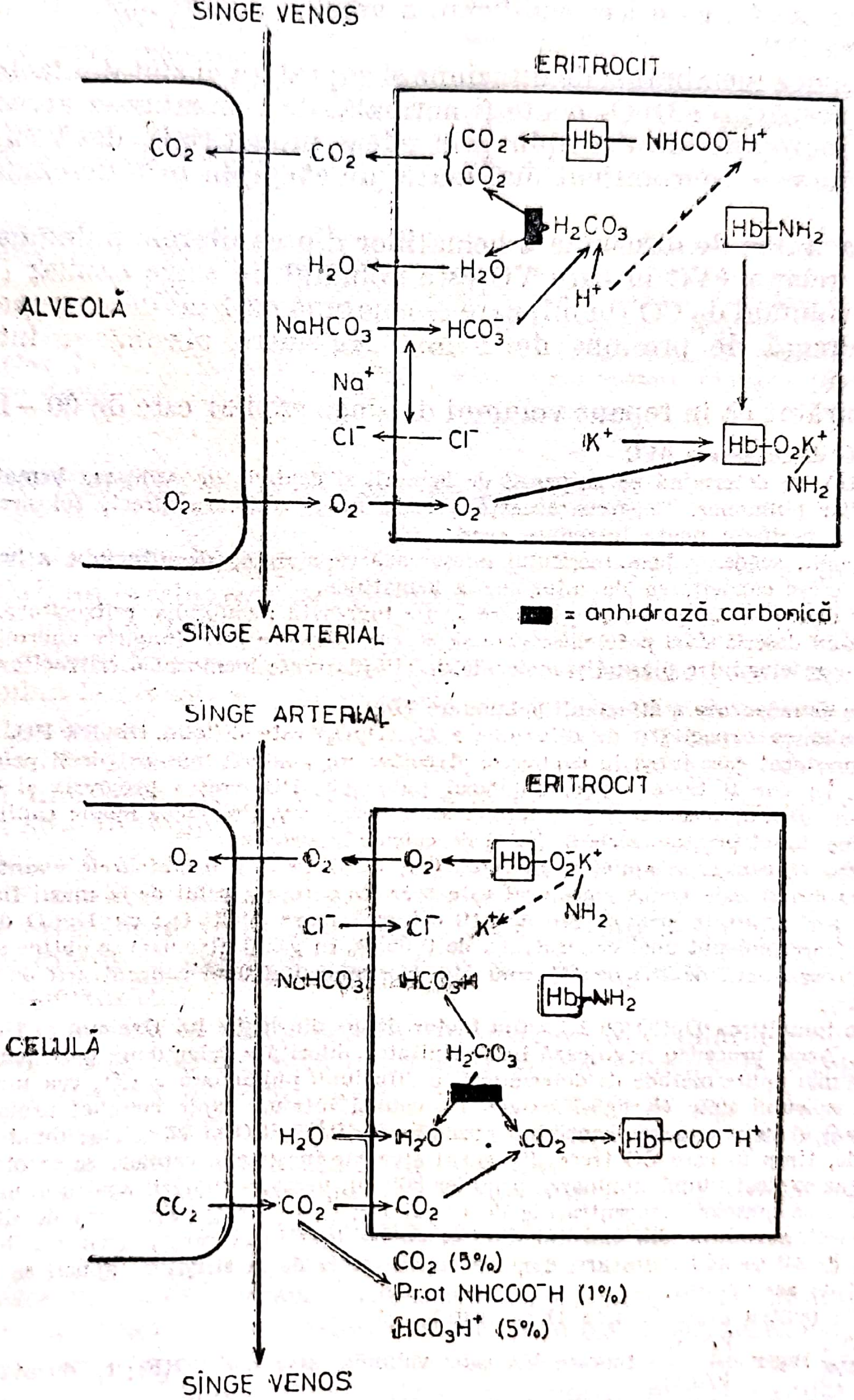

SÎNGE VENOS
ERITROCIT
CO_2
CO_2
CO_2
CO_2
Hb
$NHCOO^-H^+$
H_2CO_3
Hb
NH_2
H_2O
H_2O
H^+
ALVEOLĂ
$NaHCO_3$
HCO_3^-
Na^+
Cl^-
Cl^-
K^+
Hb
O_2K^+
NH_2
O_2
O_2
O_2
SÎNGE ARTERIAL
■ = anhidrază carbonică
SÎNGE ARTERIAL
ERITROCIT
O_2
O_2
O_2
Hb
$O_2^-K^+$
NH_2
Cl^-
Cl^-
K^+
$NaHCO_3$
HCO_3H
Hb
NH_2
CELULĂ
H_2CO_3
H_2O
H_2O
CO_2
Hb
COO^-H^+
CO_2
CO_2
CO_2
CO_2 (5%)
Prot $NHCOO^-H$ (1%)
HCO_3H^+ (5%)
SÎNGE VENOS

Fig. 43.12.—Fenomenul Hamburger. Schimburile CO_2.

Capacitatea de difuziune a membranei (DM) se defineşte prin numărul de ml de gaz transferat pe minut, raportat la diferenţa presiunilor medii de gaz în alveole şi în plasma capilară (nu în sîngele total capilar, cum prevede definiția Dp). Astfel delimitată, valoarea DM este direct proporțională cu suprafața membranei alveolocapilare și cu coeficientul de solubilitate a gazului de membrană. Ea este invers proporțională cu grosimea membranei. Astfel că orice modificare a acestor factori modifică Dp prin modificarea DM.

Grosimea membranei de difuziune și suprafața ei sînt doi factori care nu pot fi despărțiți : DpO_2 poate fi normală, deși membrana alveolocapilară este îngroșată (de exemplu prin edem interstițial), dacă suprafața de difuziune este concomitent mai mare (de exemplu prin deschiderea de capilare).

Capacitatea de difuziune a hematiilor din capilarele pulmonare este redată de relația θVC în care VC este volumul de sînge capilar (în ml), iar θ este volumul de CO (în ml) care se combină cu 1 ml de sînge pe minut și la o diferență de presiune de 1 mm Hg între plasmă și interiorul hematiei.

S-a arătat că în repaus volumul de sînge capilar este de 60—100 ml.

Metode de măsurare θVC

In vitro, se determină pe suspensii de hematii și depinde de valoarea hematocritului sîngelui capilar pulmonar. Deoarece această valoare nu se măsoară direct, folosirea valorii hematocritului periferic poate introduce erori.

În anemii, scăderea hematocritului micșorează capacitatea de difuziune a hematiilor. Policitemiile cresc capacitatea de difuziune a hematiilor;

Nu se descriu stări patologice în care să fie îngroșată membrana eritrocitară. Cu alte cuvinte, nu s-au descris stări patologice care să se caracterizeze prin lungirea anormală a căii de difuziune a gazelor între plasmă și molecula de Hb (datorate membranei eritrocitare).

Metode de măsurare a difuziunii pulmonare (Dp).

Determinarea capacității de difuziune a O_2 (DpO_2) este dificilă, fiindcă PO_2 din sîngele venos amestecat care intră în capilarele alveolare nu poate fi măsurat decît prin cateterism cardiac. În cursul trecerii prin capilarul pulmonar, PO_2 crește progresiv și diferența dintre PO_2 din gazul alveolar și sîngele capilar scade progresiv. Presiunea medie capilară a O_2 se poate obține direct printr-o serie întreagă de calcule laborioase.

Din această cauză, se aplică tehnica cu CO, care prezintă următoarele avantaje:

— PCO din sîngele venos amestecat este zero (cu excepția celui de la marii fumători).

— CO are afinitate pentru Hb de 210 ori mai mare decît O_2: cu DpCO de numai 0,46 mm Hg (corespunzînd unei concentrații de 0,065% în gazul alveolar) se obține saturația Hb egală cu cea dată de PO_2 de 100 mm Hg (corespunzînd unei concentrații de 14% în gazul alveolar);

— prin înmulțirea DpCO cu 1,23 (un factor dedus din legile lui Graham și Henry), se obține DPO_2. Acest procedeu neglijează însă afinitatea diferită a celor două gaze pentru Hb.

Există mai multe metode de determinare a difuziunii pulmonare a CO; cea mai simplă este cea a inspirului unic (Krogh-Forster). Ea constă într-un expir complet urmat de un inspir maximal al unui amestec conținînd aproximativ 0,3% CO și 10% He; după o apnee de 10 secunde, timp în care CO trece din gazul alveolar în sîngele capilar, se recoltează un eșantion de gaz expirat (după eliminarea primilor 800 ml, necesari spălării spațiului mort anatomic), în care se măsoară concentrațiile de CO și He. Concentrația alveolară de CO, de la începutul apneii, se obține din calculul diluției de He (gaz inert care practic nu difuzează, în intervalul de 10 secunde, din alveole), iar concentrația de la sfîrșitul apneii se măsoară în eșantionul de aer expirat.

Ecuația pentru măsurătoarea DpCO este:

$$\mathrm{DpCO} = \frac{\mathrm{VA}}{\mathrm{t} \times 713} \log n \frac{\mathrm{FACOo}}{\mathrm{FACOt}}$$

în care VA este volumul alveolar (CRF); t, durata apneii (sec); 713, presiunea barometrică minus presiunea vaporilor de apă; FACOo, concentrația de CO la începutul apneii și FACOt, concentrația de CO în eșantionul de aer la sfîrșitul apneii.

Relația pentru calcularea capacității de difuziune este:

$$\mathrm{DpCO} = \frac{\text{ml CO/min care trec din alveole în capilare}}{\text{PCO medie alveolară — PCO medie capilară}}.$$

Cantitatea de CO (în ml) care se transferă, se calculează din concentrațiile de CO din aerul alveolar de la începutul și sfîrșitul apneii (în s) (vezi mai sus) și din volumul alveolar (capacitatea reziduală funcțională) determinat cu ajutorul diluției de He din amestecul inspirat.

Presiunea medie de CO în sîngele capilar este atît de mică, încît poate fi neglijată.

Presiunea medie alveolară a CO se calculează din concentrațiile de CO în aerul alveolar și din volumul aerului alveolar.

Valoarea medie normală a DpCO, pentru metoda inspirului unic, este de 25 ml/min/mm Hg (din care se poate calcula valoarea medie normală a DpO_2 de 31 ml/mm Hg). Dp variază cu vîrsta (D = 29,5 ml/min/mm Hg la 20 ani și 22,5 ml/min mm Hg la 50 ani) și cu suprafața corpului (probabil din cauza corelației dintre suprafața de difuziune și suprafața corporală).

Modificările fiziologice ale Dp, sînt date de variațiile volumului de sînge capilar pulmonar. Scăderi ale acestuia, și implicit ale Dp apar în ortostatism, respirarea sub presiune pozitivă, manevra Valsalva, vasodilatație splanhnică, sau cutanată, expunere la temperatură ridicată. Creșteri ale volumului de sînge capilar pulmonar, implicit ale Dp, apar în clinostatism (Dp cu 25% mai mare decît ortostatism), respirarea sub presiune negativă, manevra Müller. În efort, Dp crește prin deschiderea de noi teritorii capilare și/sau distensia capilarelor existente.

PERFUZIA CAPILARELOR ALVEOLARE

Perfuzia teritoriului alveolar * cu sînge venos amestecat, în vederea arterializării lui (preluare de O_2 și eliminare de CO_2) este principala funcție a micii circulații *. Din imensa ramificație capilară a arterelor pulmonare, capilarul pulmonar reprezintă ramificația de ordinul 24 (vezi cap. 45).

Capilarele alveolare au un perete foarte subțire și o suprafață totală de aproximativ 70 m². Volumul de sînge conținut în patul capilar pulmonar este de 70—100 ml (din totalul volumului sanguin pulmonar de 600 ml) În cursul unui efort fizic maximal, debitul sanguin pulmonar poate să crească la 30—40 l/min, fără ca presiunea capilară să depășească presiunea coloid-osmotică și fără să apară edem pulmonar. Aceasta se datorește marii distensibilități a sistemului arterial pulmonar, precum și vasodilatației active arteriolare. În patul capilar alveolar, rezistența la fluxul sanguin scade prin dilatarea pasivă a capilarelor sau prin deschiderea de capilare anterior neperfuzate.

S-a arătat că, la efort, conținutul sanguin al capilarelor pulmonare crește de la 70 la 100 ml, prin deschidere și/sau dilatație de capilare; la bolnavii cu stenoză mitrală, capilarele pulmonare se pot dilata atît de mult încît încap în ele cîte 3—4 hematii alăturate, față de capilarul normal, prin care nu pot trece hematiile decît cîte una.

Perfuzia capilarelor alveolare se determină cu ajutorul pletismografiei corporale (fig. 43.13). S-a constatat astfel existența unui puls capilar normal în mica circulație spre deosebire de cea mare, unde în mod normal perfuzia este continuă și egală. Prezența pulsului capilar în circulația pulmonară se datorește micii rezistențe arteriolare din acest teritoriu. Pulsul capilar dispare cînd rezistența arteriolară crește și se instalează hipertensiune pulmonară. Invers, în circulația sistemică, pulsul capilar apare atunci cînd scade rezistența periferică (sindromul hiperchinetic din hipertiroidism, insuficiența aortică etc.).

---

* Aici se va trata numai perfuzia capilarelor alveolare, fiziopatologia micii circulații este expusă în cap. 45.

Informaţia asupra perfuziei teritoriului alveolar se obţine şi prin scintigrafia pulmonară efectuată cu macroagregate sau microsfere de albumină marcate cu ^{131}I sau ^{99}Tc care se injectează intravenos şi embolizează temporar precapilarele pulmonare. Avantajul metodei este acela că permite o localizare regională a defectelor de perfuzie; indicaţiile asupra perfuziei sînt însă exprimate în număr de impulsuri şi nu în volum sanguin. În distrugerile patului capilar alveolar din cadrul emfizemului apar pe scintigramă zone hipo- sau chiar necaptane („reci"). Zone necaptane apar deasemenea în emboliile, trombozele şi compresiile arteriale pulmonare.

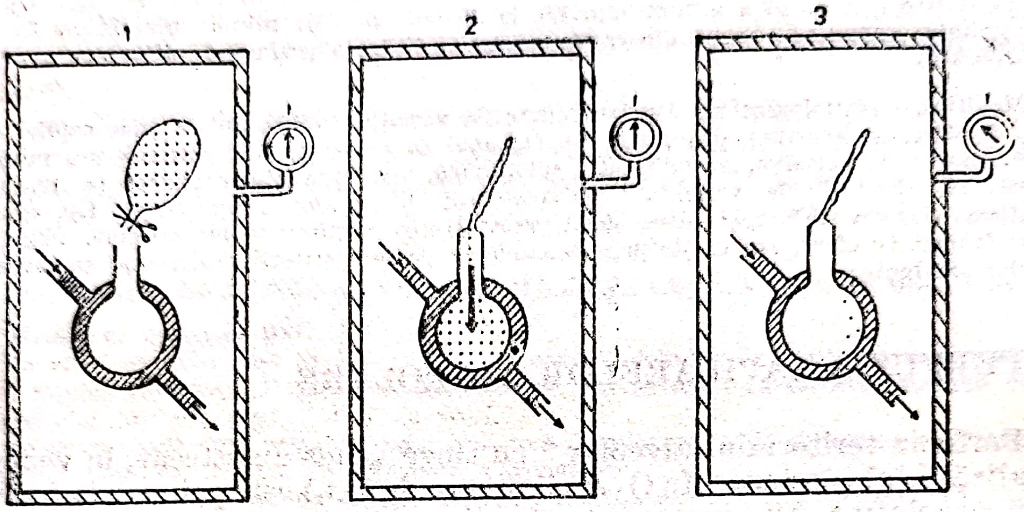


Fig. 43.13. — Determinarea perfuziei capilarelor alveolare, prin metoda pletismografiei corporale. Subiectul este închis într-o cabină în care presiunea este continuu măsurată şi înscrisă de un manometru foarte sensibil (1). La comandă, subiectul inhalează dintr-un sac un amestec de 80% N_2O şi 20% O_2 (2). Deoarece moleculele N_2O (punctele negre) trec imediat după inhalare în sîngele capilar pulmonar, presiunea totală a gazelor din cabină scade, scădere care este înregistrată continuu (3). Dacă se cunoaşte volumul aerului alveolar (determinat tot pletismografic — fig. 43.6), presiunea alveolară de N_2O şi solubilitatea N_2O în sînge, se poate calcula perfuzia capilară pulmonară în fiecare moment al activităţii cardiace.

Pentru schimburile gazoase, timpul de contact între sîngele din capilarele pulmonare şi gazul alveolar joacă un rol important. Cînd patul capilar este diminuat şi debitul cardiac practic, nemodificat, sîngele trebuie să străbată mai rapid restul capilarelor.

Roughton a determinat cu ajutorul metodei cu CO, timpul normal de contact între sîngele capilar şi aerul alveolar: 0,7—0,8 s; un timp de contact sub 0,35 s; apare în cazurile grave de emfizem, cînd schimbul de gaze este tulburat. O astfel de scurtare a timpului pe contact se repercutează la început numai asupra O_2, deoarece CO_2 difuzează de 20 ori mai repede cît O_2. Dacă PO_2 din sîngele venos amestecat este însă diminuată (efort), oxigenarea lui poate fi insuficientă şi la o durată de contact mai puţin scurtată. Din aceste date ale lui Roughton, se poate deduce că, la o creştere a debitului cardiac cu ceva mai mult decît dublul, ar apărea hipersaturaţie arterială de O_2; de fapt, aceasta nu se poate produce nici la creşteri de 3—4 ori ale debitului cardiac la efort, datorită deschiderii de noi capilare (vezi mai sus).

RAPORTUL VENTILAŢIE-PERFUZIE

La omul normal, prin căile aeriene extra şi intraparenchimatoase aerul atmosferic ajunge în alveole; prin circulaţia pulmonară este adus în capilarele alveolare sînge venos parţial oxigenat. În felul acesta sînt puse „faţă în faţă" un mediu gazos (aerul) şi unul lichid (sîngele), separate în parenchimul pulmonar printr-o structură fină, permeabilă pentru O_2 și CO_2 — așa numita „membrană" alveolo-capilară. Prin ea se produce difuziunea, respectiv schimbul de gaze dintre organism și ambianță; difuziunea, presupune implicit existența anumitor raporturi între ventilație și perfuzie; respectarea lor asigură normala desfășurare a respirației externe.

Datorită schimbului continuu de gaze prin membrana alveolocapilară, compoziția aerului alveolar tinde să se modifice prin:
— scăderea presiunii parțiale a O_2, care difuzează continuu din alveole în sîngele venos din capilarele alveolare pe care-l arterializează adică îl saturează aproape complet cu O_2;
— creșterea presiunii parțiale a CO_2, care difuzează continuu din sîngele venos în alveole (în care CO_2 ajunge în exces față de O_2).

Modificările compoziției gazoase a aerului alveolar sînt continuu corectate prin aportul de aer proaspăt care asigură menținerea compoziției aproape constantă a amestecului gazos alveolar. Aceasta este una din premizele indispensabile pentru ca schimbul de gaze prin membrana alveolo-capilară să se desfășoare normal.

A doua premiză este reprezentată de menținerea unui flux sanguin adecvat de cealaltă parte a membranei alveolo-capilare, adică de o perfuzie adecvată: la fiecare ciclu cardiac volumul de sînge arterial din capilarele alveolar este înlocuit cu un alt volum, egal, de sînge venos, care după un scurt contact cu aerul alveolar prin intermediul membranei alveolo-capilare se arterializează (extrage din alveole O_2 și deviază în alveole CO_2).

Prin intermediul ventilației alveolare și a perfuziei sînt menținute diferențele eficiente între presiunile parțiale ale gazelor (gradientele de presiune) pe cele două versante ale membranei alveolo-capilare.

Mai exact:
— prin distribuția în alveole a aerului inspirat (cu presiune parțială mare de O_2), oxigenul extras de sînge este înlocuit și PaO_2 menținută în jur de 100 mm Hg;
— perfuzia continuă a capilarelor pulmonare permite ca volumul de sînge venos arterializat, în care s-a echilibrat PO_2 cu cea din alveole, să fie continuu înlocuit cu sînge venos amestecat (PaO_2 în jur de 40 mm Hg);
— presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar este menținută la un nivel inferior celei sanguine (40 mm Hg; față de 47 Hg) prin diluția aerului alveolar de către aerul proaspăt inspirat (practic lipsit de CO_2) și prin eliminarea de CO_2 prin aerul expirat.

La omul normal, presiunea (P) arterială (a) a O_2 este totdeauna inferioară presiunii alveolare (A) a O_2, dar diferența (gradientul alveolo (A)-arterial(a) a O_2) adică ($P(A-a)O_2$) este mică = 5 mmHg la 20 ani și 20 mmHg la 75 ani. Deși această diferență apare la capătul venos al capilarului pulmonar, PAO_2 este egală cu PaO_2. Explicația: sîngele arterial sistemic este un amestec de sînge provenit din toate capilarele pulmonare (sînge arterializat) plus cel venit din vasele care scurtcircuitează circulația capilară pulmonară (sînge venos amestecat).

Originea gradientului alveolo-arterial la omul normal este dublă, adică:
— anatomică: mai puțin de 5% din debitul cardiac, șuntînd capilarele pulmonare, ajunge prin venele Thebesius direct în ventriculul stîng;

— funcţională : o fracţiune din debitul sanguin pulmonar trece prin unităţi funcţionale cu raportul V/Q mic. Urmarea : un debit de O_2 care, datorită formei pe care o are curba de disociere a Hb, nu poate fi compensat prin amestecare cu volumele de sînge provenite din teritoriile cu raporturi V/Q ridicate.

Înseamnă că schimbul de gaze respiratorii depinde nu numai de factorii proprii difuziunii prin membrana alveolocapilară, ci şi de ventilaţia alveolară ca şi de perfuzia capilară.

Teoretic pentru ca schimbul să fie eficient este necesar ca :

— ventilaţia globală a plămînilor (ventilaţie/minut) şi perfuzia globală pulmonară (debit sanguin), ca mărime, să fie adaptate nivelului metabolic actual al organismului ; pentru ca arterializarea să se producă prin ventilaţie trebuie să se introducă atîta O_2 în gazul alveolar (şi deci în sîngele capilar pulmonar) cît O_2 consumă organismul în acel moment. În acelaşi timp, cantitatea de CO_2, eliminată prin expiraţie trebuie să corespundă cu cea rezultată în aceiaşi unitate de timp din procesele metabolice tisulare.

— ventilaţia şi perfuzia să se găsească într-un raport cantitativ optim între fiecare din cele cîteva milioane de alveole (sau cel puţin la cele actuale).

Adaptarea perfuziei la ventilaţie este considerată perfectă atunci cînd sîngele venos, care perfuzează fiecare unitate, este saturat integral sau aproape integral cu O_2, adică este, pe de o parte, oxigenat şi pe, de altă parte, depurat de excesul de CO_2. Pentru ca tot sîngele venos, care pătrunde la un moment dat în patul capilar pulmonar, să-l părăsească aproape complet arterializat, este necesar ca raportul ventilaţie/perfuzie (0,8 la o ventilaţie alveolară de 4,1/min) să fie optim şi egal în toate unităţile morfofuncţionale pulmonare (perfuzia capilară = 5 l/min (fig. 43.14).

Teoretic această condiţie ar putea fi realizată prin :

— distribuţia uniformă a ventilaţiei în spaţiile alveolare ;

— distribuţia uniformă a debitului sanguin în capilarele pulmonare.

Obstrucţia unei ramuri a arterei pulmonare duce la bronhoconstricţia în teritoriul irigat de aceasta. Dacă un teritoriu alveolar continuă să fie ventilat, fără a fi irigat, p.alv. CO_2 scade foarte mult, ceea ce declanşează reflex, în teritoriul neirigat, bronhoconstricţie. Prin acest mecanism, ventilaţia este derivată din teritoriul neirigat înspre teritoriul irigat. Reflexul nu se produce dacă aerul respirat este îmbogăţit cu 3—5% CO_2. Mecanismul este pur local (axonal?), deoarece se produce şi într-un plămîn complet denervat. Acest mecanism are o mare importanţă, ca şi reflexul analog, von Euler-Liljenstrand, în menţinerea pe cît se poate normală a raportului ventilaţie/perfuzie.

DISTRIBUŢIA VENTILAŢIEI. VENTILAŢIA ALVEOLARĂ

Ventilaţia este un proces dinamic care împrospătează continuu gazul alveolar.

La sfîrşitul unei expiraţii (preinspirator), în căile aeriene se află gaz alveolar. La omul normal tensiunea O_2 şi CO_2 din acest gaz este aproape identică cu cele din capilarul pulmonar (PO_2 = 100 mm Hg ; PCO_2 = 40 mm Hg). Gazul este inspirat în alveole la începutul inspiraţiei următoare împreună cu o cantitate de aer proaspăt atmosferic. Datorită acestuia creşte PO_2 alveolar şi scade PCO_2 alveolar.

Din 450 ml aer inspirat, doar 300 ml ajung în alveole (ventilația alveolară); restul de 150 ml rămîn în căile aeriene și vor fi expirate la începutul expirației următoare. Această ultimă porțiune, inutilă din punct de vedere al schimburilor gazoase, este denumită „spațiul mort anatomic" (fig. 43.15).

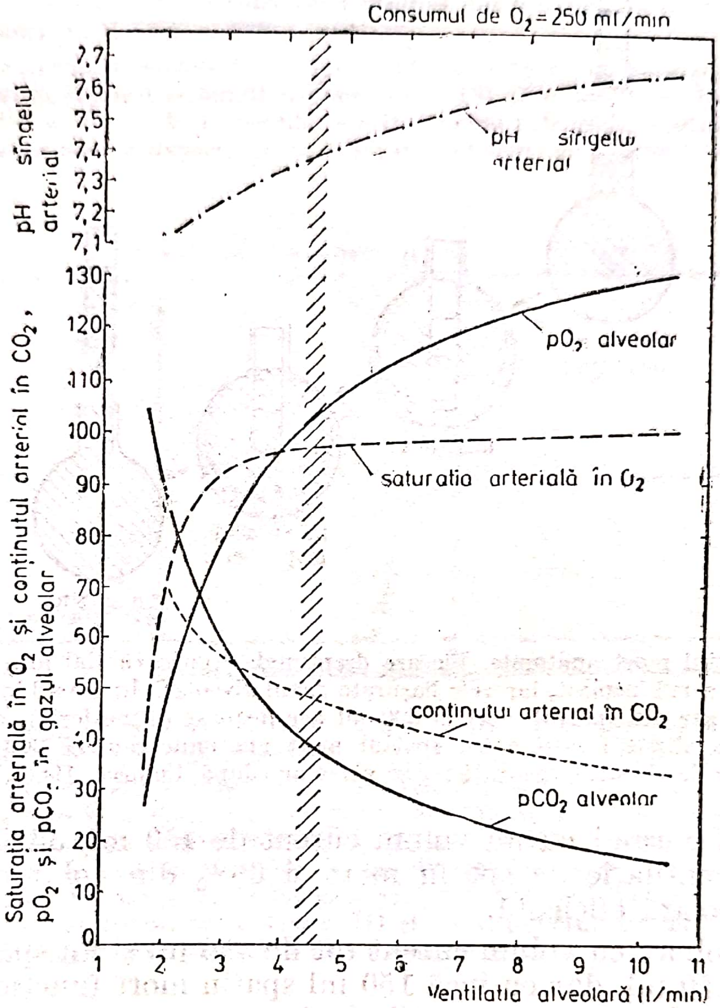


Fig. 43.14. — Influența modificărilor alveolare asupra compoziției gazului alveolar și asupra nivelurilor arteriale ale O_2, CO_2 și pH. Coloana hașurată reprezintă limitele normale la un subiect cu o ventilație alveolară de 4,27 l/minut; consumul de oxigen de 200 ml/minut, iar cîtul respirator de 0.

Înseamnă că ventilația alveolară nu este egală cu volumul total de aer care în timpul inspirației intră în arborele respirator; ea este egală numai cu volumul de aer atmosferic care în timpul inspirației ajunge la alveole.

În cursul unei inspirații profunde, în alveole pătrunde o fracțiune mai mare de aer inspirat, în timp ce în cursul unei inspirații superficiale, doar o mică porțiune din acesta ajunge în alveole;

Noțiunea de ventilație a spațiului mort se referă la căile aeriene (spațiul mort anatomic) și la alveolele complet neperfuzate (spațiul mort funcțional). Trebuie avut totdeauna în vedere că alveolele hipoperfuzate față de ventilația lor (cu un raport ventilație/perfuzie < 0,8, fie prin scăderea perfuziei, fie prin creșterea ventilației) joacă și ele rol de spațiu mort funcțional, o parte din ventilație fiind risipită față de perfuzie.

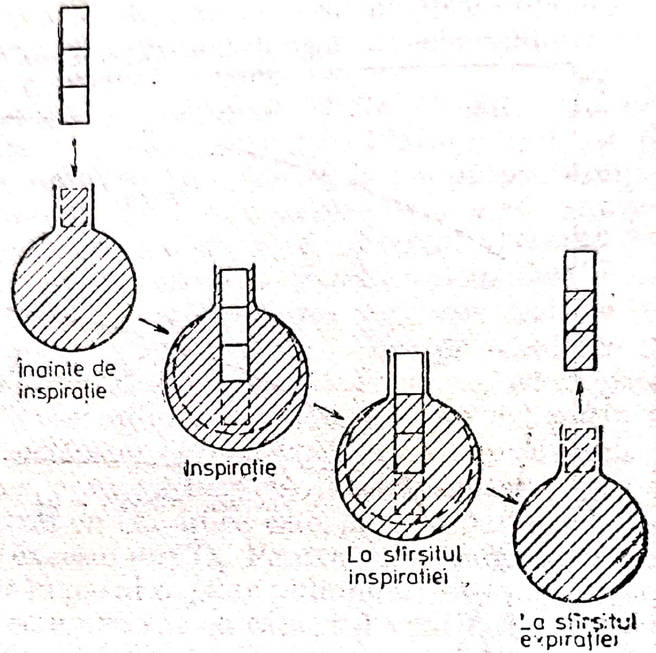


Fig. 43.15. — Spațiul mort anatomic. Fiecare dreptunghi figurează 150 ml. aer. Dreptunghiurile albe figurează aerul inspirat, iar cele hașurate gazul alveolar. În cursul inspirației pătrunde în alveole 150 ml aer din spațiul mort și 300 ml aer inspirat (atmosferic), amestecîndu-se cu gazul alveolar. La sfîrșitul inspirației, spațiul mort anatomic conține 300 ml aer proaspăt, iar la sfîrșitul expirației gaz alveolar (după Comroe 1968).

La omul normal, cu un volum curent de 450 ml, 33% din volumul curent, este ventilație de spațiu mort și 66% din volumul curent este ventilație alveolară eficientă.

La un bolnav cu volum curent tot de 450 ml și un spațiu mort anatomic tot de 150 ml, dar cu încă 150 ml spațiu mort funcțional (alveolar) 66% din volumul curent este ventilație de spațiu mort, din care 1/2 reprezintă ventilația neeficientă a unor alveole care sînt prea mult ventilate în raport cu perfuzia lor și numai 33% reprezintă ventilația alveolară eficientă.

În ventilația alveolară, capacitatea reziduală funcțională (CRF) joacă rolul unui tampon, care împiedică variațiile mari ale PO_2 alveolar : dacă nu ar exista CRF, PO_2 alveolar ar scădea la sfîrșitul expirației pînă la nivelul PO_2 din sîngele venos amestecat și la o inspirație profundă ar crește pînă aproape de 150 mm Hg ; este evident că și PO_2 din sîngele arterial (PaO_2) ar suferi în consecință mari variații.

Valoarea PO_2 alveolar depinde în mai mare măsură de volumul ventilației alveolare decît de mărimea CRF * (și implicit a VR) : dacă sîngele capilar pulmonar preia în fiecare minut 250 ml O_2 este necesar ca ventilația să introducă în fiecare minut tot 250 ml O_2 în gazul alveolar, indiferent dacă CRF este de 2 000 ml sau 4 000 ml, cu singura condiție : amestecul (distribuția) să se facă uniform.

---

* Mărimea CRF joacă un rol important cînd este necesară modificarea rapidă a compoziției gazului alveolar; de exemplu în efort, la CRF mare, creșterea PO_2 alveolar va fi mai lentă decît la CRF redusă.

Ventilația alveolară (VA) se calculează scăzînd din ventilația externă VE/minut, ventilația spațiului mort VSM (VA = VE — VSM).

Ventilația externă în repaus pe minut se măsoară pe curba spirografică; ea este produsul dintre frecvența respirației minut (normal=14—18) și volumul aerului curent (normal= = 450—600 ml) (VE = FR × VC). Metoda folosită pentru măsurarea spațiului mort anatomic este cea a lui Fowler care utilizează gazul expirat continuu, cu ajutorul unui nitrogenmetru (fig. 43.5 și 43.16).

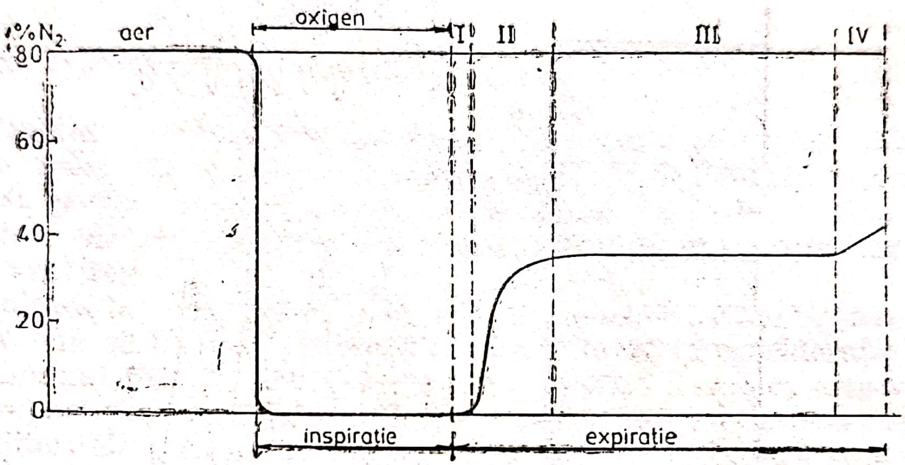


Fig. 43.16. — Înregistrarea continuă a conținutului de azot din aerul inspirat și expirat, cu ajutorul nitrogenmetrului. Subiectul inspiră adînc oxigen pur, apoi expiră lent și uniform. Curba concentrației azotului, în aerul expirat prezintă 4 faze:
I, Concentrația N_2 este 0 %, gazul expirat provenind din spațiul mort anatomic; II, 200—300 ml gaz, amestecat din spațiul mort anatomic și alveolă; concentrația N_2 crește rapid datorită gazului alveolar care spală restul de gaz din spațiul mort; III, platoul care reprezintă gazul alveolar; IV, creșterea terminală: gaz din volumul închis („closing volume"). Punctul de inflexiune al curbei între fazele III și IV („punctul de închidere") marchează închiderea precoce a căilor aeriene mici.

Valoarea normală a raportului spațiu mort/volum curent (VSM/VC) este de aproximativ 1/3 (de exemplu 150/450 (fig. 43.15). Ventilația alveolară și ventilația spațiului mort variază la diferite volume curente și frecvențe respiratorii (fig. 43.17), precum și în diverse poziții (la bărbați de diferite vîrste) (fig. 43.18).

La un bărbat sănătos cu greutate corporală de 70 kg și un consum de $O_2(VO_2)$ de 250 ml/min (în condiții metabolice bazale), ventilația alveolară (VA) trebuie să fie 4,3 l/min pentru a arterializa sîngele venos amestecat. Aceasta corespunde unei ventilații externe (VE) de 6 l/min, valoarea normală a raportului VA/VE fiind de 0,65—0,75; raportul se menține în exemplul B din fig. 43.17 (ventilația alveolară normală) la $\frac{5600}{8000} = 0{,}7$.

Trebuie precizat că:

— traheostomia, utilizată pentru ameliorarea ventilației alveolare, are efecte nefavorabile asupra mecanismului tusei;

— în astmul bronhic, spațiul mort anatomic se reduce prin bronhoconstricție, în timp ce în bronhiectazii el este crescut;

— în unele condiții patologice, nu tot volumul de gaz alveolar participă la arterializarea sîngelui venos, în condiții de acest fel există teritorii alveolare ventilate, dar neperfuzate (ventilarea acestora din urmă reprezintă, pentru bolnav, o risipă de travaliu, fără

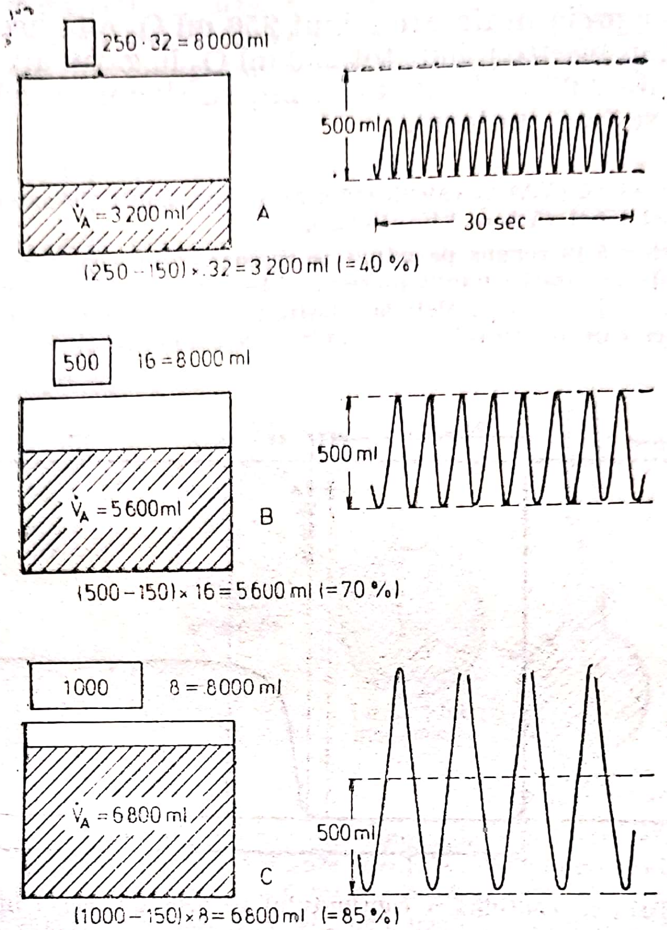

250 · 32 = 8000 ml
$\dot{V}_A$ = 3200 ml
A
500 ml
30 sec
(250 – 150) × 32 = 3200 ml (= 40 %)
500
16 = 8000 ml
$\dot{V}_A$ = 5600 ml
B
500 ml
(500 – 150) × 16 = 5600 ml (= 70 %)
1000
8 = 8000 ml
$\dot{V}_A$ = 6800 ml
C
500 ml
(1000 – 150) × 8 = 6800 ml (= 85 %)

Fig. 43.17. — Ventilaţia alveolară şi ventilaţia spaţiului mort la diferite volume curente ş frecvenţe respiratorii. Dreptunghiurile mici figurează volumele curente: 250, 500 şi 1000 ml. Dreptunghiurile mari figurează ventilaţia pe minut (8000 ml în toate exemplele din figură). Suprafeţele haşurate figurează volumul ventilaţiei alveolare pe minut, iar suprafeţele albe volumul ventilaţiei spaţiului mort. În partea dreaptă a figurii sînt reprezentate spirogramele (după Comroe 1968).

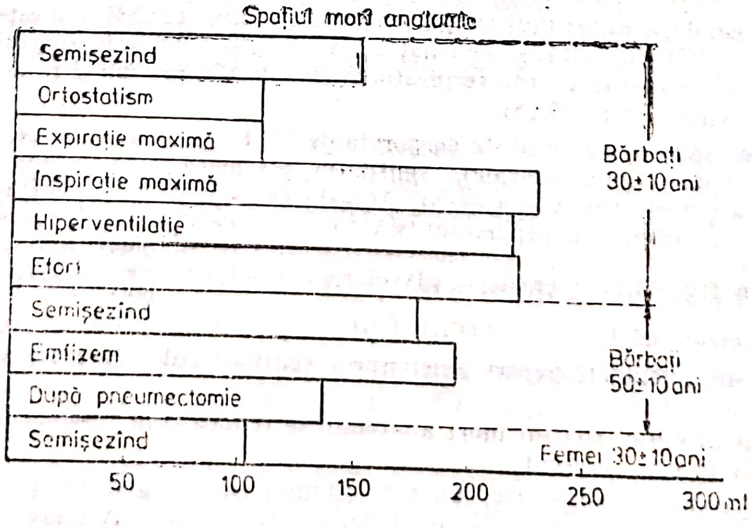


Fig. 43.18. — Variaţiile spaţiului mort anatomic.

„beneficiu"); există și teritorii în care perfuzia sanguină este diminuată, iar ventilația disproporționat de mare față de cea necesară arterializării sîngelui. Fracțiunea din aerul inspirat care ventilează teritorii neirigate sau hipoirigate reprezintă spațiul mort alveolar sau „funcțional".

Înseamnă că volumele de aer ale spațiilor moarte fie că nu ajung deloc în alveole (spațiul mort anatomic), fie că ajung în alveole neperfuzate sau hipoperfuzate (spațiul mort funcțional).

Determinarea volumului VA prin relația Bohr exclude întreg spațiul mort (anatomic și funcțional), deoarece CO_2 practic absent în aerul inspirat (0,04 %), provine numai din alveolele perfuzate:

$$VA = \frac{\text{ml } CO_2 \text{ în gazul expirat}}{\text{concentrația alveolară de } CO_2\ (\%)} \times 100.$$

Dificultatea metodei constă în obținerea de gaz alveolar. Din cauza hipoperfuziei vîrfurilor pulmonare în ortostatism (datorită gravitației) și la omul normal există un spațiu mort funcțional concomitent cu ventilația normală.

Zone ventilatorii funcționale

Plămînul normal a fost considerat mult timp un organ omogen din punct de vedere al dimensiunilor alveolelor, disensibilității (complianței) ventilației, perfuziei și capacității de difuziune. În realitate însă, această omogenitate ideală nu există, din cauza influenței gravitației asupra perfuziei și ventilației.

Limitată la o singură alveolă, PO_2 în sîngele care părăsește capitalul (PaO_2) trebuie să fie egală cu cea din alveola luată în considerație; raportat la plămînul luat în totalitate această premiză teoretică este valabilă. Cauza: repartiția inegală a ventilației și perfuziei, mai exact a raportului V/Q în diferitele teritorii alveolare, adică la nivelul întregii suprafețe de schimb. În funcție de repartiția inegală a ventilației și perfuziei se delimitează trei zone funcționale (fig. 43.19):

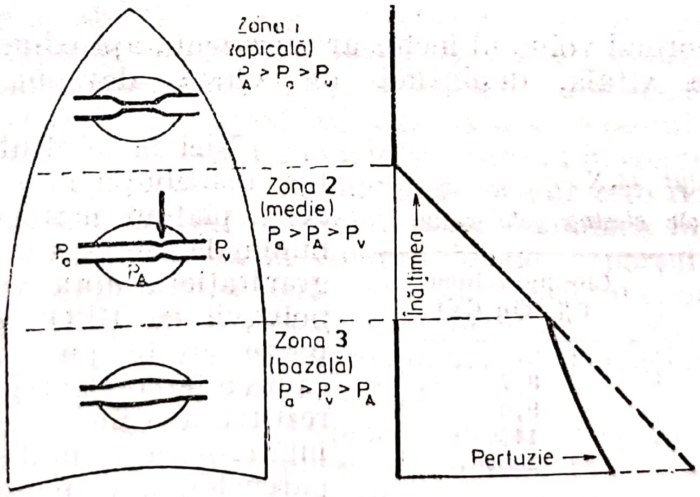


Fig. 43.19. — Distribuția zonală a perfuziei pulmonare în ortostatism. PA = presiune alveolară; Pa = presiunea arteriolară; PV = presiune venoasă.

— zona vîrfurilor apicale, în care predomină ventilația care depășește perfuzia alveolară;
— zona intermediară, în care raportul dintre ventilație și perfuzie (V/Q) este echilibrat;

— zona bazală, la nivelul căreia, datorită efectului gravitației, predomină perfuzia care depășește ventilația.

Această zonă este cea în care se observă cel mai frecvent scurtcircuitarea alveolară.

Noțiunea de scurtcircuit se referă la un scurtcircuit absolut, adică la anastomoze prin care sîngele venos se varsă în sîngele arterializat, sau relativ, generat de perfuzia de alveole complet neventilate. Trebuie avut totdeauna în vedere faptul că alveolele relativ hipoventilate, în raport cu perfuzia lor (raport ventilație/perfuzie $<$ de 0,8, fie prin scăderea ventilației, fie prin creșterea perfuziei) joacă și ele rol de scurtcircuite, relative, o parte din perfuzie fiind risipită în raport cu ventilația.

Datorită comportării plămînilor ca un lichid vîscos, presiunea pleurală crește de la vîrfuri spre baze cu aproximativ 0,25 mm Hg pe fiecare cm înălțime. De aceea, umplerea plămînilor cu aer în inspirație (pornind de la volumul rezidual) se face începînd cu vîrfurile, continuînd cu zonele mijlocii și terminînd cu bazele plămînilor. Invers, golirea aerului în expirație începe de la baze și se termină la vîrfuri (teoria ,,primului intrat”). Această concepție, destul de schematică, a fost corectată de Read (1966). Acesta a observat creșterea bruscă a curbei concentrației de gaz (azot sau aragon marcat) spre sfîrșitul expirației (fig. 43.9 și 43.13 faza IV), fenomen atribuit ocluziei căilor aeriene mici (Ø sub 2 mm) de la bazele pulmonare, spre finele expirației (formarea ,,volumului închis”).

Un ,,volum închis” de 35 % din CV exprimă faptul că, dacă pacientul expiră 65 % din CV, o parte din bronhiole încep să se închidă, iar restul de 35 % este expirat apoi cu dificultate, contra unei rezistențe mai crescute. Creșterea ,,volumului închis” este un parametru mai sensibil și mai precoce decît scăderea VEMS pentru decelarea obstrucției căilor aeriene mici. În acest sens s-a constatat, de exemplu, că fumătorii (cu valori normale ale VEMS) au un ,,volum închis” semnificativ crescut față de nefumătorii de aceiași vîrstă. În cazurile date este vorba de afectarea izolată a căilor aeriene mici.

La omul normal volumul închis ar reprezenta aproximativ 10—20% din capacitatea vitală, depinzînd de vîrstă, dar nu și de sex (tabelul 43.X).

Tabelul 43.X

Valorile medii ale *closing volume*-ului

Vîrsta (ani)	Closing volume (% din CV)
7—16	8,7
20—29	9,0
30—39	14,6
40—50	20,9

Nici la adultul tînăr sănătos, distribuția nu este ideal omogenă, platoul marcînd o creștere minimală, de pînă la 1,5% (efectul gravitației asupra ventilației); la bolnavii cu BPOC gravă, panta poate crește pînă la 16% din cauza diferențelor regionale mari în rezistența căilor aeriene (bronhită cronică) și în distensibilitatea parenchimului pulmonar (emfizem). ,,Volumul închis” (faza IV) — și el factor de neomogenitate al distribuției — este prezent și la omul normal (pînă la 20% din capacitatea vitală) și mult exagerat în BPOC.

O altă metodă de determinare a distribuției este cea în sistem închis (spirometru) bazată pe folosirea heliului și descrisă la determinarea capacității pulmonare totale (fig. 43.3). Timpul de ,,mixică” (t_{mix}) necesar omogenizării He în gazul alveolar, măsurat prin determinări succesive, cu ajutorul analizorului de gaze, este un indicator al distribuției inprapulmonare a aerului inspirat. Timpul de mixică este de 3—4 min și poate depăși 20 min în sindroamele obstructive. Unii autori preferă calcularea ventilației de mixică (V_{mix}) în litri (corectați BTPS), ca produs al timpului de mixică și al ventilației externe de repaus, măsurată în timpul diluției.

Studii ale distribuției de aer inspirat s-au făcut cu *aerosoli marcați cu izotopi radioactivi* și, mai recent, cu izotopi radioactivi gazoși (^{133}Xe), inhalați în sistem închis. Metoda care utilizează investigarea cantitativă a scintigrafiei pulmonare ventilatorii și a celei circulatorii (injectare intravenoasă de macroagregate de albumină marcată cu ^{131}I) a permis autorilor să obțină informații asupra valorilor regionale ale raportului ventilație/perfuzie. plămîn (apical și bazal); o primă fază ascedentă a curbei de înregistrare, în apnee de 10 — 15 s, redă perfuzia locală, rar o a doua, descedentă în respirația normală, redă ventilația locală prin care ^{133}Xe este eliminat din regiunea respectivă. Din analiza cantitativă a curbelor obținute, se calculează raportul VA/Q din cele patru regiuni (4 camere de scintilație: apical+bazal; stînga +dreapta.

Bronhospirometria este metoda prin care se studiază separat funcția celor doi plămîni. Practic se cateterizează bronhia primitivă stîngă și dreaptă, iar aerul spre și de la plămînul stîng, respectiv drept, trece prin cateter apoi se racordează la două spirometre. Metoda arată că la subiectul normal ventilația și preluarea de O_2 sînt asigurate 55% de plămînul drept și 45% de cel stîng; repartiția perfuziei este aceiași.

Abateri de la aceste procente indică o afecțiune predominant unilaterală: dacă, de exemplu (Comroe, 1968), plămînul drept participă cu 55% din ventilație, dar numai cu 10% la prelucrarea de O_2, se va conchide fie asupra unei grave tulburări de difuziune, fie asupra unei mari reduceri a perfuziei în acest plămîn.

Ca o tehnică specială se poate studia separat și funcția lobilor.

Factori determinanți ai ventilației alveolare

Modul în care se realizează distribuția ventilației depinde de gradul de expansiune al alveolelor, adică de raportul dintre volumul pulmonar la finele inspirației și cel de la începutul ei. Acest raport reprezintă una din modalitățile de a exprima variația ce apare ca urmare a adausului de aer inspirat la capacitatea reziduală funcțională; adausul crește volumul gazului din plămîn care este 1,2 la adultul normal în condițiile unei ventilații spontane. Însă creșterea volumului pulmonar este rezultatul măririi de volum a tuturor spațiilor alveolare care comunică liber cu arborele traheobronhic. Înseamnă că, în condiții ideale, raportul de expansiune trebuie să fie identic pentru toate unitățile morfofuncționale ale plămînului. Înseamnă de asemenea că dacă raportul de expansiune pentru tot plămînul = 1,2, fiecare din cei aproximativ 65 000 acini pulmonari ar trebui să-și mărească volumul de 1,2 ori.

În realitate acinii de la baza plămînilor nu au volum mai mare decît cei de la vîrfuri; deși primii primesc mai mult aer decît ultimii, volumul global al tuturor acinilor (bazali și apicali) crește în aceiași proporție.

În mod ideal, raportul de expansiune ar trebui să fi egal în toți acinii, aerul inspirat distribuindu-se în mod egal în tot plămînul; fiecare spațiu alveolar primește o cantitate de aer inspirat proporțional cu volumul său. Dacă unele spații alveolare au raporturi de expansiune mai mari decît altele, ventilația este neuniformă: alveolele cu raport de expansiune mai redus sînt hipoventilate față de volumul lor.

Expansiunea spaţiilor alveolare depinde de :

— proprietăţile mecanice ale parenchimului pulmonar şi ale căilor aerifere ;

— gradientul de presiune pleurală.

Proprietăţile mecanice pulmonare

Acestea se referă la diferenţa de distensibilitate a spaţiilor alveolare cu complianţă mare, faţă de cea a spaţiilor alveolare cu complianţă mică. Primele au raport de expansiune mai ridicat, respectiv reculul elastic al peretelui lor, fiind mai redus, primesc proporţional mai mult aer inspirat decît spaţiile cu complianţă mică al căror raport de expansiune este redus. Deci, diferenţele de complianţă determină o distribuţie neuniformă a ventilaţiei în spaţiile alveolare. Ventilaţia se face neuniform în timpul cînd variază rezistenţa la flux în canalele aerifere ce deservesc spaţiile alveolare : în inspiraţie, spaţiile alveolare tributare unor conducte cu rezistenţă mică se umplu primele ; spaţiile alveolare ale unor conducte aerifere care sînt mai înguste necesită un timp mai îndelungat pentru a se umple (conductele mai înguste nu se expansionează complet decît către sfîrşitul inspiraţiei). Dacă timpul necesar umplerii cu aer a spaţiilor alveolare tributare unor conducte mai înguste, deci cu rezistenţă mare, este mai lung decît inspiraţia, expansiunea lor rămîne incompletă. Înseamnă că raportul de expansiune a spaţiilor alveolare tributare unor conducte cu rezistenţă redusă la flux este mai mare decît al celor deservite de canale cu rezistenţă crescută la flux. Această concluzie a condus la elaborarea teoriei constantelor de timp. Conform acestei teorii expansiunea diferită a unor regiuni pulmonare şi implicit distribuţia neuniformă a ventilaţiei în alveole se explică prin inegalitatea constantelor mecanice de timp (produsul local dintre complianţa şi rezistenţa la flux). Teoria presupune că variaţia presiunii transpulmonare, care reprezintă forţa motrice a ventilaţiei alveolare, este identică pe întreaga suprafaţă a plămînilor ; tulburările de distribuţie se atribuie variaţiilor complianţei şi ale rezistenţei la flux de la o unitate la alta.

Gradientul de presiune pleurală

La omul normal, care respiră în condiţii ventilatorii de repaus, la un volum pulmonar care are dimensiunea capacităţii reziduale funcţionale (CRF), ventilaţia raportată la unitatea de volum gazos este mai mare în regiunile bazale ale plămînilor, decît în cele apicale ; ventilaţia devine mai uniformă cînd volumul pulmonar se apropie ca mărime de capacitatea pulmonară totală (CPT). Diferenţele se explică prin : intervenţia gradientului de presiune pleurală ; forma curbei volum-presiune statică.

Presiunea pleurală la omul normal în ortostatism măsoară, la un volum pulmonar de mărimea CRF, cu 7 cm H_2O mai mult la vîrfuri decît la bază. Deci presiunea pleurală prezintă un gradient de jos în sus, cu o depresiune mai accentuată la vîrfuri, unde spaţiile alveolare sînt aproape complet expansionate. Gradientul depinde probabil de fenomenele gravitaţiei, în relaţie cu greutatea plămînilor.

Forma curbei volum-presiune statică este similară la nivelul spațiilor alveolare, lobulilor și lobilor pulmonari ; ca formă ea este corespunzătoare plămînului întreg și identică la orice nivel al plămînului. Însă :

— *la nivelul bazelor* variațiile presiunii pleurale se înscriu în domeniul curbei cu pantă apropiată de verticală, adică într-un domeniu în care volumul pulmonar se expansionează mai mult pentru o variație de presiune de o unitate ;

— *în zona apicală* variația presiunii pleurale se înscrie în porțiunea aplatizată a curbei volum-presiune, în care scăderea presiunii cu o unitate face să crească mult mai puțin volumul spațiilor alveolare decît face să crească volumul spațiilor alveolare din zona bazală. În consecință spațiile alveolare de la bază primesc un volum potențial mai mare de aer inspirat, decît cele apicale. Explicația : variația volumului spațiilor alveolare pornește de la altă valoare de presiune pleurală la nivel bazal, decît la nivel apical ;

— *în poziție expiratorie maximă* (cînd volumul pulmonar corespunde cu CPT) toate teritoriile pulmonare sînt dilatate maximal și aproape uniform, independent de gradientul vertical de presiune pleurală (diferențele de presiune pleurală existente între zonele superioare — apicale — și cele inferioare — bazale — ale plămînilor devin foarte mici în poziția inspiratorie maximă). În această poziție variațiile relației volum-presiune în toate teritoriile se înscriu în porțiunea aplatizată a curbei și distribuția ventilației se apropie de uniformitate.

REGLAREA VENTILAȚIEI PULMONARE. CONTROLUL RESPIRAȚIEI

Reglarea respirației externe este acel proces de integrare funcțională a unui tot organizat informațional-cibernetic, care are ca scop asigurarea unor mișcări respiratorii constante pentru păstrarea adecvată a concentrațiilor gazelor respiratorii (fig. 43.20).

Musculatura respiratorie nu are o inervație autonomă (ca inima). Impulsurile nervoase care o stimulează pleacă din centrii respiratori ai sistemului nervos central.

Astfel că în cadrul reglării respirației pot fi discutate : funcționalitatea centrilor respiratori, chemoreceptorii, reflexe respiratorii de diferite origini, precum și căile de închidere ale acestora din urmă (mecanismele de feedback informațional).

Centrii respiratori

Date experimentale au dus la concluzia că :

— centrii respiratori fac parte din formația reticulată ;

— centrii respiratori se află în punte și bulb (fig. 43.21).

O secțiune între bulb și măduva spinării duce la oprirea respirației. O secțiune a trunchiului cerebral între mezencefal și punte nu influențează în mod esențial respirația, îndepărtarea treimii superioare a punții duce la ușoară bradipnee și la creșterea volumului curent. Secțiunea nervilor vagi produce oprirea respirației în poziție inspiratorie (apneusis), sau a respirației „apneustică", caracterizată prin spasme inspiratorii, întrerupte regulat sau neregulat de expirații. Secțiunea trunchiului cerebral între punte și bulb duce la o respirație de tip organic (Biot).

Există cel puţin trei centri respiratori principali : bulbar, apneustic şi pneumotactic.

Centrul respirator bulbar, situat în planşeul ventriculului IV, spre extremitatea lui caudală, asigură automatismul fundamental inspir-expir, chiar dacă sînt întrerupte toate aferenţele. Respiraţia asigurată de centrul bulbar este de tip agonic, aritmică (gasp).

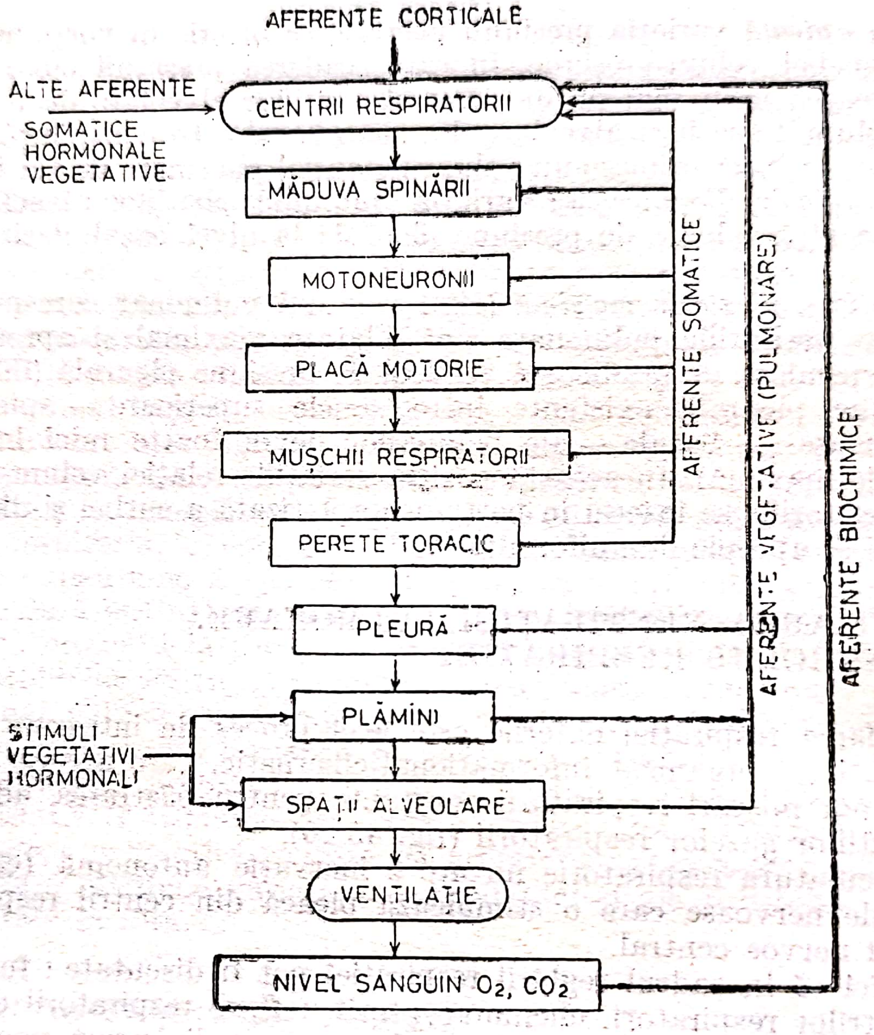

AFERENTE CORTICALE
ALTE AFERENTE
SOMATICE
HORMONALE
VEGETATIVE
CENTRII RESPIRATORII
MĂDUVA SPINĂRII
MOTONEURONII
PLACĂ MOTORIE
MUŞCHII RESPIRATORII
PERETE TORACIC
PLEURĂ
PLĂMÎNI
STIMULI VEGETATIVI HORMONALI
SPAŢII ALVEOLARE
VENTILAŢIE
NIVEL SANGUIN O₂, CO₂
AFERENTE SOMATICE
AFERENTE VEGETATIVE (PULMONARE)
AFERENTE BIOCHIMICE

Fig. 43.20. Reglarea respiraţiei (ventilaţiei).

În structura acestuia se deosebeşte un centru bulbar inspirator şi unul expirator, intricaţi funcţional şi anatomic. Ei sînt evidenţiabili prin excitarea electrică ; prin stimularea alternativă a celor doi centri se poate obţine un ciclu regulat de inspiraţie şi expiraţie.

Activitatea neuronilor inspiratori o inhibă pe cea a neuronilor expiratori şi invers, ceea ce duce la coordonarea mişcărilor respiratorii.

La o respiraţie normală liniştită, doar inspiraţia este activă, expiraţia producîndu-se pasiv, datorită forţelor elastice toracopulmonare, după relaxarea musculaturii inspiratorii; La apariţia unei obstrucţii a căilor respiratorii şi la creşteri ale ventilaţiei intră în acţiune şi musculatura expiratorie.

Centrul respirator bulbar primeşte impulsuri modulatoare de la centrii pontini, din hipotalamus şi de la scoarţa cerebrală. S-ar părea că toate impulsurile, care modulează „de sus în jos" respiraţia, au o sinapsă în centrul respirator bulbo-pontin. De la scoarţa emisferelor cerebrale însă există căi directe (piramidale) prin care se poate modula voluntar respiraţia.

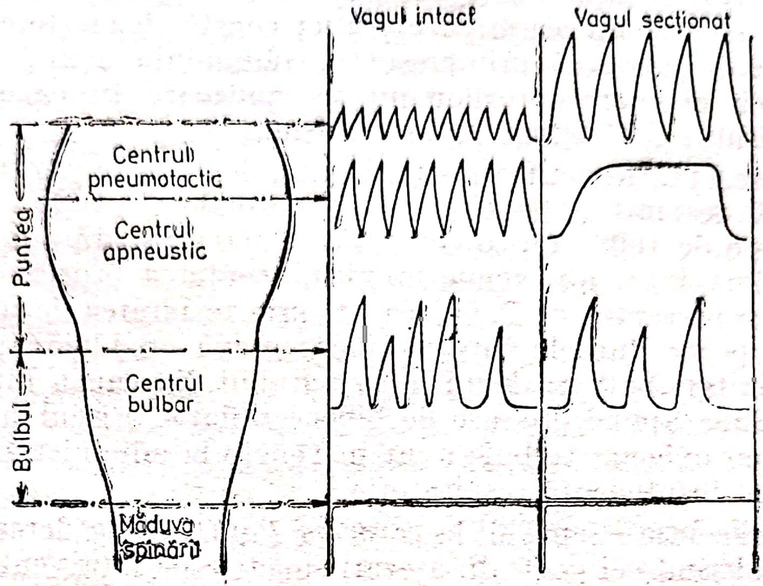


Fig. 43.21. — Centrii respiratori şi diagrame respiratorii după secţionări ale trunchiului cerebral, efectuat la diferite nivele (după Comroe, 1968).

Centrul respirator apneustic se află aşezat bilateral în cele 2/3 inferioare ale punţii; el produce o continuă activare inspiratorie a neuronilor din centrul respirator bulbar. La rîndul lui, acest centru poate să fie periodic inhibat de impulsuri din centrul pneumotactic supraetajat şi mai ales de impulsurile de inflaţie (Hering-Breuer) aferente pe cale vagală.

Centrul respirator pneumotactic se află aşezat bilateral în treimea superioară a punţii (locus coeruleus); excitarea lui produce tahipnee. Rolul centrului pneumotactic pare să fie similar cu cel al impulsurilor de inflaţie: activarea centrului expirator bulbar şi inhibarea celui inspirator (feedback negativ), asigurînd astfel ritmicitatea respiraţiei. Dispoziţia lui sugerează un model funcţional de tip oscilator.

Componenta chimică

Respiraţia se adaptează necesităţilor de O_2 ale organismului; activarea ei paralelă şi proporţională cu intensitatea metabolismului este produsă de: scăderea PaO_2 creşterea $PaCO_2$, modificările de pH, anumite substanţe farmacodinamice etc.

Acestea îşi exercită acţiunea asupra chemoreceptorilor care, după repartiţia lor topografică, sînt periferici şi centrali.

Chemoreceptorii periferici, sensibili la *scăderea* PaO_2 sînt situaţi în glomusul carotidian, aşezat în unghiul de bifurcaţie al carotidei primitive (aferenţă prin nervul glosofaringian) şi în paraganglionul aortic, aşezat sub crosa aortei (aferenţă prin nervul vag).

Aceşti receptori (separaţi de mecanoreceptorii — distensiosensibili — din pereţii arteriali ai zonelor reflexogene respective) sînt mici formaţiuni neurovasculare, irigate de ramuri din carotidă şi respectiv aortă, avînd un debit impresionant de sînge (aproximativ 20 ml/g/min) care scaldă celulele receptoare printr-un sistem de vase sinusoidale.

Mecanismul de transformare a excitantului specific (scăderea PaO_2 sub 55 mm Hg) în impuls nervos este încă necunoscut (colinergic? noradrenergic?); efectul lui asupra respiraţiei constă în creşterea ventilaţiei/minut pînă la de patru ori (prin creşterea volumului curent şi a frecvenţei), excitabilitatea chemoreceptorilor nu se epuizează în cazul hipoxemiei cronice, deci nu există fenomenul de obişnuinţă.

Chemoreceptorii periferici trimit impulsuri spre centrii respiratori şi în condiţii respiratorii şi circulatorii normale. Dovada: la respirarea unei atmosfere de 100% O_2 se constată scăderea uşoară (cu 3%) a ventilaţiei. La bolnavii cu hipoxemie cronică, scoaterea bruscă din funcţiune a stimulului reprezentat de PaO_2 scăzut, prin respirarea de aer mult îmbogăţit în O_2, poate duce la hipoventilaţie gravă cu hipercapnie şi comă. Centrii respiratori bulbari devin hipoexcitabili din cauza hipoxemiei prelungite şi a hipocapniei produse de hiperventilaţie. Riscul unei astfel de „intoxicaţii cu oxigen" trebuie avut în vedere la administrarea de oxigen la bolnavii cu insuficienţă respiratorie.

Chemoreceptorii sensibili la *creşterea $PaCO_2$* (şi scăderea pH arterial) sînt în primul rînd cei centrali, aşezaţi simetric pe faţa ventrală a bulbului, aproape de emergenţa nervilor glosofaringian şi vag.

Chemoreceptorii periferici, sensibili în primul rînd la scăderile PaO_2, au un rol secundar la creşterile $PaCO_2$ şi scăderile pH sanguin.

Sensibilitatea **chemoreceptorilor centrali** la creşterile de $PaCO_2$ este mult mai mare decît cea a chemoreceptorilor periferici; primii reacţionează la creşteri ale $PaCO_2$ numai de 2—4 mm Hg (cu dublarea ventilaţiei); ultimii răspund de abia la creşteri ale $PaCO_2$ mai mari de 10 mm Hg. Reacţia ventilaţiei la inhalarea de CO_2 este de aceea practic aceiaşi înainte şi după denervarea chemoreceptorilor periferici

Creşterile mari ale $PaCO_2$ au însă efect narcotic asupra întregului sistem nervos (comă hipercapnică). Folosirea terapeutică a inhalării de CO_2 adăugat la O_2 este neindicată; cei mai mulţi bolnavi, la care se intenţionează activarea respiraţiei, hipoventilează şi au deja $PaCO_2$ crescut; creşterea suplimentară a CO_2 poate să ducă la deprimarea SNC şi a centrilor respiratori.

Sindromul de hipoventilaţie primară (sindromul Ondine) este o raritate (40 cazuri descrise pînă în prezent). El se caracterizează prin hipoexcitabilitate marcată a chemoreceptorilor centrali, hipoxemie, hipercapnie şi hipertensiune arterială pulmonară (probabil prin reflex von Euler-Liljestrand). La aceşti bolnavi, sedativele pot conduce la marginea catastrofei, iar narcoza poate provoca decesul.

După unii autori, chemoreceptorii centrali sînt mai sensibili la modificările pH decît la cele ale $PaCO_2$. CO_2 traversează uşor bariera hematolichidiană, stimulînd celula nervoasă fie direct, fie prin intermediul ionilor de H^+($CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$) (vezi şi fig. 43.12). În orice caz se ştie că în lichidul cerebrospinal, spre deosebire de sînge, nu există substanţe proteice cu rol de tampon, care ar putea prelua ionii de H^+ şi astfel pH scade mai mult la acest nivel. Se ştie de asemenea că celulele chemoreceptoare se află la suprafaţa bulbului, în contact direct cu lichidul cefalorahidian.

Rolul **ionilor de hidrogen** (H^+) pare a fi important în reglarea respiraţiei. Cu alte cuvinte rolul pH este esenţial în exprimarea centrilor respiratori. Astfel, injectarea rapidă de soluţie acidă provoacă hiperventilaţie iar injectarea de soluţie alcalină generează hipoventilaţie. Acidoza metabolică prelungită este urmată de hiperventilaţie şi apoi de hipocapnie. Modularea centrilor respiratori se face prin mecanism dublu : direct şi prin baroreceptorii carotidieni şi aortici.

Chemoreceptorii periferici răspund la stimulul hipoxemic cu o latenţă foarte scurtă (mai puţin de o secundă), din cauza irigării lor intense ; chemoreceptorii centrali răspund cu o latenţă mult mai lungă din cauza timpului necesar difuzării CO_2 în lichidul cefalorahidian. Din aceiaşi cauză, la diabetici, respiraţia acidotică (Küssmaul) persistă un timp după ce valorile pH sanguin se normalizează prin administrare de soluţie de bicarbonat de sodiu ; în LCS, pH continuă să fie încă scăzut după administrarea de bicarbonat de sodiu. De asemenea, creşterea $PaCO_2$ activează ventilaţia mult mai accentuat decît o injecţie de acid (clorhidric, acetic) care produce aceiaşi scădere a pH, deoarece CO_2 difuzează mult mai rapid în LCS decît ionii de H^+.

Datorită legăturilor biochimice şi funcţionale între CO_2 şi H^+ s-a încercat integrarea acestor parametri corelativ şi la respiraţie. Astfel relaţia Henderson-Hasselbach stabileşte că $pH = 6{,}1 + \log \frac{(HCO_3^-)}{PaCO_2}$. Adică, pentru creşterea pH arterial, hiperventilaţia este mai ridicată, dacă este acompaniată şi de hipercapnie (acidoză respiratorie), decît dacă este acompaniată de hipocapnie (acidoză metabolică) (vezi şi cap. 35).

În cadrul componentei chimice a reglării respiraţiei pot fi incluse şi acele mecanisme de modulare a centrilor şi musculaturii produse prin diferiţi factori umorali (hormonali, paracrini, farmacologici).

Anumite *substanţe farmacologice* (morfina şi succedaneele ei, barbituricele şi unele tranchilizante) scad foarte mult sau suspendă sensibilitatea chemoreceptorilor centrali la creşterile $PaCO_2$; administrarea lor este contraindicată la bolnavii cu insuficienţă respiratorie globală.

Catecolaminele, prin efecte beta (dar şi alfa, legate de reflexe respiratorii-hipertensive) au un impact important asupra ventilaţiei. Ele intervin în reglarea nervoasă a rezistenţei la fluxul de aer.

Reglarea nervoasă a rezistenţei la flux se face pe cale parasimpatică (vagală), în sensul construcţiei musculaturii căilor aeriene şi pe cale simpatică *betareceptoare*, în sensul relaxării ei.

În trahee se găsesc fibre transversale, care, prin contracţie, o îngustează şi fibre longitudinale care o scurtează. Fibrele spiralate din bronhii şi bronhiole produc, prin contracţie, îngustarea şi scurtarea acestora. Bronhiolele şi canalele alveolare sînt foarte bogate în fibre musculare faţă de diametrul mic al lumenului lor; prin contracţia fibrelor musculare, acest lumen poate fi aproape complet obstruat. Alveolele sînt lipsite de muşchi, însă la nivelul orificiilor de intrare în alveole există sfinctere musculare. Dacă se produce contracţia acestor sfinctere fără o concomitentă contracţie a musculaturii bronhiolare, scade volumul pulmonar şi complianţa; spaţiul mort anatomic rămîne însă acelaşi.

Reflexele respiratorii

În mod normal numărul factorilor care influențează respirația este atît de mare, încît virtual se poate considera că organismul întreg contribuie la reglarea respirației.

O pertinentă sistematizare a reflexelor cu efect asupra respirației trebuie să includă locul de origine al impulsurilor și nivelul de integrare al acestora. Se pot descrie astfel reflexe cu punct de plecare toraco-pulmonar, la nivelul vaselor mari (tabelul 43.XI), periferic ș.a. Din punctul de vedere al sediului integrării cel mai des sînt menționați centrii respirației, dar reflexele pot fi integrate (adică arcul reflex poate fi închis) și la alte nivele (exemplu măduva).

Cercetarea reflexelor respiratorii nu reprezintă decît un pas în cercetarea mecanismelor de reglare a respiraţiei.

În momentul descoperirii ,,reglării reflexe", ,,reglarea chimică" a respiraţiei era încă necunoscută. Reflexele erau considerate — la acea vreme — mecanisme principale ale autoreglării respiraţiei: în inspiraţie, destinderea receptorilor intrapulmonari declanşează impulsuri inhibitorii asupra centrului inspirator determinînd astfel expiraţia.

Imaginea acestui mecanism reprezintă unul din primele exemple de gîndire cibernetică (feedback negativ) în fiziologie.

Astăzi a devenit evident că reflexe de acest tip nu sînt capabile să adapteze schimburile gazoase de la nivelul plămînilor la necesităţile metabolice ale organismului.

Reflexe de origine toraco-pulmonară

Reflexul inhibitor/excitator al inspirației/expirației (Hering-Breuer). Hering și Breuer (1968) au observat, la animalul sub narcoză, că frecvența respirației scade dacă se provoacă o umflare a plămînilor și crește cînd plămînii sînt colabați, dezumflați.

Receptorii reflexului inhibitor (de inflație) se află în căile aeriene; cei ai reflexului excitator (de deflație) în canalele alveolare și în pereții alveolari. Închiderea reflexului are loc la nivelul centrilor respiratori.

Rolul reflexului de inflație este în realitate de a menține ritmicitatea respirației prin inhibarea inspirației la finele ei.

Acum peste 100 de ani (1880) Gad susţinea că funcţia reflexului Hering-Breuer ar fi de a regla efortul muscular respirator în aşa fel încît cu un efort minim să se realizeze o ventilaţie maximă. El a observat că la secţionarea nervilor vagi inspiraţiile deveneau maximale, iar animalul de experienţă depunea la fiecare inspiraţie un efort muscular deosebit de mare, fără ca ventilaţia să crească în aceeaşi proporţie.

Fiziologia modernă a dovedit justeţea acestei opinii. Un aparat respirator normal funcţionează astfel încît o ventilaţie alveolară optimă să se obţină cu un efort energetic minim. De exemplu, o ventilaţie alveolară de 4/min poate fi obţinută printr-o mare varietate de volume curente şi de frecvenţe respiratorii, dar, în mod normal, din această varietate ,,este ales" un regim ventilator la care efortul este minim: un volum curent de 400 ml şi o frecvenţă respiratorie de 15/min.

La o creștere a rezistenței căilor aeriene (ca de exemplu în astm), respirația devine mai rară și mai adîncă, deoarece astfel efortul pentru învingerea rezistenței la flux este mai mic. La creșterea rigidității plămînilor (ca de exemplu în fibroză interstițială), respirația devine rapidă și superficială, pentru că astfel diminuă efortul pentru învingerea rezistenței elastice a plămînilor.

Tabelul 43.XI

Reflexele cu efect asupra respiraţiei, cu punct de plecare în aparatul respirator, inimă şi vasele mari

Numele reflexului	Excitantul	Localizarea receptorilor	Calea nervoasă	Efectul reflexului asupra:		
				Respiraţiei	Circulaţiei	Bronhiilor
A. Declanşare de la aparatul respirator:						
1. Reflexul de inflaţie Hering-Breuer	Distensia plămînilor	Căile respiratorii mari şi mici	Vagul	Apnee	Tahicardie Vasoconstricţie	Dilataţie
2. Reflexul de deflaţie	Deflaţia plămînilor	Canalele alveolare şi alveolele	Vagul + simpaticul	Hiperpnee	Necunoscut	Necunoscut
3. Reflexul de embolizare (Schwiegk)	Embolizarea vaselor arteriale pulmonare	Patul vascular arterial	Vagul	Apnee urmată de respiraţie rapidă şi superficială	Bradicardie, hipotensiune (colaps)	Constricţie
4. Reflexul iritativ mecanic	Presiune, pulberi inerte	Căile respiratorii mari	Vagul	Tuse	Necunoscut	Constricţie
5. Reflexul iritativ chimic supraglotic	SO_2, NH_3, Cl_2 etc.	Căile respiratorii supraglotice	Trigemenul, glosofaringianul	Apnee	Bradicardie	Constricţie
6. Reflexul iritativ chimic subglotic	Idem	Căile respiratorii subglotice	Vagul	Tuse şi/sau hiperpnee	Bradicardie	Constricţie
B. Declanşare de la inimă şi marile vase						
1. Presiune (distensie) arterială crescută	Presiune transmurală crescută	Sinusul carotidian Crosa aortei	Glosofaringianul (n.Hering*) Vagul(n. Cyon-Ludwig**)	Apnee	Bradicardie Vasodilataţie	Dilataţie
2. Presiune (distensie) arterială scăzută	Presiune transmurală scăzută	Sinusul carotidian Crosa aortei	Glosofaringianul (n. Hering) Vagul (n.Cyon-Ludwig)	Hiperpnee	Tahicardie Vasoconstricţie	Constricţie
3. Presiune venoasă crescută	Presiune transmurală crescută	Venele mari Atriile	Vagul	Hiperpnee	Tahicardie	Necunoscut
4. Reflexul chemoreceptor	Hipoxemie Asfixie	Corpusculul carotidian şi cel aortic	Glosofaringianul şi vagul	Hiperpnee	Vasoconstricţie (hipertensiune)	Constricţie

---

* nerv senzitiv al regiunii sinocarotidiene

** nerv senzitiv al regiunii crosei aortice

Aceste adaptări se produc prin intermediul reflexului de inflație: cînd căile aeriene contractate sînt mai rigide decît este normal (astm), ele sînt mai puțin destinse de către presiunea „negativă" transpulmonară din inspirație iar frecvența respirațiilor scade (inhibiția inspirației este întîrziată). Cînd pereții alveolari sînt rigidificați (fibroză), presiunea transpulmonară destinde căile aeriene mai mult decît normal iar frecvența respirațiilor crește (inhibiția respirației este mai precoce).

Respirația profundă din acidoză sau hipoxemie nu este împiedicată de reflexul de inflație, deoarece, probabil, reflexele chemoreceptoare au prioritate față de reflexul Hering-Breuer.

Deflația plămînilor produce accelerarea respirației. Reflexul de deflație intervine probabil în geneza tahipneei care apare la colaborarea plămînului (pneumo- sau hidrotorax).

S-a arătat de asemenea că la inflația plămînilor scade reflex tonusul bronhiilor și bronhiolelor. Dacă acest reflex este prezent și la volume curente normale, lui i se datorește, pe lîngă factorul mecanic, dilatația arborelui bronhic în inspirație și îngustarea lui în expirație.

Reflexul paradoxal Head apare atunci cînd distensia plămînului provoacă inspir profund (și nu expir, cum ar fi fost de așteptat). Reflexul caracterizează suspinul profund.

Reflexe integrate modulare. Fusele neuromusculare și fibrele motorii alfa și gama ale musculaturii respiratorii toracice și ale diafragmului reglează reflex forța și amplitudinea de contracție a acestei musculaturi, în cazul scăderii complianței plămînilor sau cuștii toracice și în cazul creșterii rezistenței căilor aeriene. Adaptarea se petrece rapid, așa că nu poate fi atribuită unei stimulări chimice a centrului respirator; ea se produce și cînd ambii nervi vagi sînt secționați.

Alte reflexe toraco-pulmonare au fost observate în diferite condiții experimentale și clinice. La nou născut a fost descris un reflex inhibitor al inspirației. La bolnavii cu secțiuni medulare analgezice s-au observat reflexe de tip proprioceptiv.

Reflexe cu origine periferică

Sînt considerate reflexe secundare. Au ca punct de plecare diferite regiuni ale organismului.

Reflexele generate în vasele mari țin de regimul tensiunii arteriale, prin baroreceptorii carotido-aortici: HTA brutală provoacă hipoventilație pînă la apnee, în timp ce hipoTA provoacă hipeverntilație.

Proprioreceptori în mișcările de flexie-extensie pot genera hiperventilație ce dispare în repaus, **atingerea pielii** pe o suprafață mare cu apă rece produce hiperventilație netă; excitații dureroase în sfera abdominală duc la hipoventilație, la fel ca și apăsarea globilor oculari (apnee).

Tusea este un reflex de apărare care poate fi declanșat din tot teritoriul senzitiv al nevilor vagi, chiar și din afara apatatului respirator (de exemplu, zona Ramsay-Hunt din conductul auditiv extern). În special însă ea este declanșată prin stimularea receptorilor subepiteliali din căile aeriene subglotice.

Calea aferentă a reflexului de tuse pune în acțiune toată musculatura expiratorie, tusea fiind un caz special de expirație forțată. Ea începe printr-un efort expirator cu glota închisă, astfel încît presiunea intrapleurală și transpulmonară cresc foarte mult (pînă la +300 mm Hg) și duc la o mare îngustare a traheei (la 1/6 din suprafața de secțiune normală în porțiunea ei intratoracică prin invaginarea părții membranoase). Apoi glota este brusc deschisă și, din cauza marelui gradient de presiune între teritoriul alveolar și laringe, aerul este expulzat cu o viteză enormă (pînă la 850 km/oră), antrenînd spre laringe-faringe gazele sau pulberile iritante, corpurile străine și secrețiile din arborele bronhic.

Strănutul este un reflex de apărare declanșat de excitarea receptorilor sensibili din mucoasa nazală, calea aferentă fiind trigeminală. Unei inspirații profunde îl urmează o expirație explozivă, necontrolabilă.

Reflexe de origine centrală

Stimuli corticali pot provoca apnee sau hiperventilație; vorbirea intervine ca factor important în expirație.

La nivel hipotalamic, temperatura provoacă polipnee termolitică (experimental mai puțin la om).

La nivel bulbar, hipoventilația este concomitentă cu deglutiția.

Starea de veghe influențează în mod evident respirația; ea este un important stimulent al respirației, probabil prin acțiunea sistemului reticular activator asupra centrilor respiratori. În această ordine de idei, s-a demonstrat că hiperventilația voluntară sau provocată la tineri sănătoși, cu ajutorul unui aparat, nu duce la apnee nici dacă $PaCO_2$ scade la 16 mm Hg; sub narcoză însă, apneea s-a produs la toți tinerii testați.

În somn ventilația alveolară scade, iar PCO_2 alveolar crește de la 40 la 46 mm Hg și peste, deoarece sensibilitatea chemoreceptorilor centrali la CO_2 este scăzută. Hipoxemia rămîne în schimb un excitant al respirației la fel de activ în somn ca și în stare de veghe. În acest sens este cunoscut că efectul anestezicelor asupra corpusculilor carotidini și aortici este minim. Alte reflexe, ca de exemplu reacția la obstrucția căilor aeriene, sînt de asemenea nemodificate în somn.

FIZIOPATOLOGIA RESPIRAȚIEI EXTERNE

În mod clasic, mecanismele principale de producere a insuficienței respiratorii au fost considerate ***hipoventilația alveolară***, ***ventilația inegală*** a diferitelor teritorii alveolare, ***tulburările de difuziune a gazelor*** și ***decalajul între ventilație și irigație***. Desigur cele trei mecanisme principale și în subsidiar cel de al patrulea rareori acționează separat în diversitatea condițiilor patologice. Ba, ceva mai mult, pe de o parte, chiar în cursul evoluției aceleiași afecțiuni, mecanismele se pot subsuma unul pe celălalt.

Pe de altă parte, aceleași mecanisme pot fi declanșate de afectarea nu numai a parenchimului pulmonar și a celorlalte componente ale cutiei toracice generînd ceea ce au fost numite disfuncții respiratorii. Această noțiune mult mai largă, care include afectarea uneia sau mai multor componente morfo-funcționale ale aparatului toracopulmonar, nu este o noțiune fiziopatologică.

Abordarea corectă, fiziopatologică, a problematicii tulburărilor respiratorii (care creiază și cadrul adecvat al unei clasificări clinice) trebuie să aibă drept criteriu tulburarea unei funcții izolată și analizată ca atare.

În partea I-a a acestui capitol a fost expusă fiziologia clinică a respirației, aceasta fiind chiar cadrul în care poate fi discutată fiziopatologia respirației. Fiecare afecțiune poate fi privită ca o tulburare a unei funcții. De aceea discutarea bolilor toraco-pulmonare va fi încadrată în schema deja expusă (în primul subcapitol): tulburare a ventilației, difuziei, perfuziei, a raportului difuzie/perfuzie (tulburare de distribuție).

În cadrul tulburărilor de ventilație se pun cele mai dificile probleme de clasificare și de abordare. Majoritatea autorilor clasifică tulburările de ventilație pe baze clinice. În acest capitol se propune o clasificare strict fiziopatologică.

FIZIOPATOLOGIA VENTILAȚIEI

Definiție

Tulburările ventilației pot fi studiate din două perspective:
— ale manifestărilor clinico-biologice, adică din punct de vedere clinic; și
— ale cauzelor ce determină tulburarea, adică un punct de vedere mai fiziopatologic.

Din punct de vedere al manifestărilor, ventilația poate fi crescută (hiperventilație) sau — cel mai frecvent — scăzută (hipoventilație). Cea mai adecvată metodă pentru diagnosticul lor este determinarea $PaCO_2$, care este crescută în hipoventilație și scăzută în hiperventilație.

Din punct de vedere al cauzelor, ventilația poate fi privită fiziopatologic. În această accepțiune modificările de ventilație reprezintă alterări ale forțelor și factorilor care participă în mișcările respiratorii: forțele elastice ale plămînului, (inlcuzînd și tulburările de surfactant), forțele elastice ale cutiei toracice, forțele elastice tisulare (incluzînd și pe cele ale diafragmului și mediastinului), forțele ce se opun fluxului de aer (forțele vîscoase), forțele ce țin de cuplul plămîn-pleură și factorii reglatori centrali ai mișcărilor respiratorii.

Mecanisme fiziopatologice de bază

Hiperventilația externă se caracterizează prin creșterea raportului VA/VE la 0,85 $\left(\frac{6800}{8000}\right)$ (vezi fig. 43.17); frecvența crescută o face ineficace deoarece are ca rezultat doar ventilația spațiului mort anatomic. Din acest motiv bolnavii cu emfizem tind să ventileze cu volum curent mare și frecvență mai redusă, adică cu un tip de ventilație mai eficientă (valori normale a gazelor sanguine) și optimă (valori minimale a travaliului respirator). Cele mai multe din cauzele hiperventilației (tabelul 43.XII) sînt legate de factorii de reglare: alterarea centrilor nervoși sau prezența de reflexe respiratorii.

Hiperventilația externă produce scăderea presiunii alveolare a CO_2 și creșterea presiunii alveolare a O_2.

Scăderea presiunii alveolare CO_2 are drept urmare scăderea $PaCO_2$ și apariția alcalozei gazoase. Alcaloza poate duce la scăderea

Tabelul 43.XII

Cauze de hiperventilaţie

Emoţii, anxietate
Nevroză isterică
Tulburări nervos-centrale
Accidente vasculare
Traumatisme cerebrale
Excitaţii dureroase puternice
Administrarea unor hormoni (adrenalină şi, mai puţin, noradrenalină etc.)
Medicamente (analeptice, salicilaţi în doze mari etc.)
Stări hipermetabolice (hipertiroidism, febră etc.)
Hipoxemie şi hipocapnie (scăderea $PaCO_2$, care determină hiperventilaţie dacă aparatul neuromuscular al respiraţiei este intact şi dacă factorii mecanici nu stînjenesc respiraţia)
Acidoza metabolică
Reflexe pulmonare prin excitarea receptorilor de deflaţie ca urmare a colapsului alveolar (pneumotorax)
Hipertensiune în mica circulaţie
Excitarea receptorilor din teritoriul nervilor glosofaringieni sau vagi prin gaze sau vapori iritanţi şi hipotensiunea arterială*

---

* Aceasta din urmă duce la hiperpnee fie prin intermediul zonelor presoreceptoare (distensiosensibile) ale sinusului carotidian şi crosei aortei, fie prin scăderea irigaţiei cerebrale şi acumularea de CO_2 în centrii respiratori.

calciului ionizat din sînge şi la apariţia fenomenelor de tetanie. La omul normal, prin creşterea PaO_2, saturaţia cu O_2 a sîngelui arterial în marea circulaţie nu poate creşte decît neînsemnat peste nivelul anterior deja saturat aproape maximal.

Hipoventilaţia (exemplul A din fig. 43.17) scade raportul VA/VE la 0,4 $\left(\frac{3200}{8000}\right)$.

În situaţii clinice aparent asemănătoare s-au putut evidenţia forme diferite de insuficienţă respiratorie (scăderea presiunii parţiale a O_2 din aerul alveolar) prin hipoventilaţia alveolară globală sau prin ventilaţia inegală a teritoriilor alveolare, mai exact prin existenţa de spaţii cu evacuare lentă, alternînd cu spaţii cu evacuare rapidă.

Diferenţierea între ele se poate face numai prin confruntarea datelor spirometrice cu cele sanguine:

— în primul caz datele sanguine arată hipoxemie cu hipercapnie (fig. 43.14);

— în al doilea, doar hipoxemie fără modificări ale concentraţiei CO_2 sau chiar uşoară hipocapnie, datorită diferenţei de difuzibilitate a O_2 faţă de difuzibilitatea CO_2, a spectrului diferit al curbelor de disociere a Hb pentru cele două gaze şi, mai ales, a hiperventilaţiei compensatoare a spaţiilor bine aerate.

Participarea celor două mecanisme în producerea tulburărilor este variată; combinarea lor explică varietatea tipurilor de insuficienţă respiratorie (IR) din acest grup, ca şi faptul că stări patologice deosebite pot produce forme asemănătoare de IR; fiecare din ele poate fi produsul unor influenţe patogene diferite (tabelul 43.XIII).

De exemplu, hipoventilaţia alveolară poate să apară ca urmare a creşterii aerului rezidual şi modificării raportului de diluţie, a creşterii spaţiului mort, a hiperventilaţiei spaţiului mort în respiraţiile frecvente şi superficiale, în tulburările de dinamică a cutiei toracice care limitează expansiunile cuştii şi în diferite condiţii de obstacol pe căile aeriene.

Tabelul 48. XIII

Cauzele hipoventilaţiei externe

- depresiuni ale centrilor respiratori:
  - narcoză, supradozaj de opiacee, barbiturice sau transchilizante, traumatism sau accident vascular cerebral, hipertensiune intracraniană; electroşoc; retenţia gravă de CO_2; sindrom Ondine;
- tulburări ale transmiterii influxului nervos de la centrii respiratori spre musculatura respiratorie:
  - leziuni medulare; poliomielită; substanţe curarizante;
- boli ale musculaturii respiratorii:
  - miastenia gravis, miotonie congenitală;
- rigiditate toracică:
  - cifoscolioză, sindrom Pickwick, sclerodermie, boala Parkinson cu mare hipertonie;
- limitarea expansiunii toracice:
  - revărsat pleural, pneumotorax, poziţie înaltă a diafragmului;
- stări hipometabolice:
  - mixedem, hipetermie controlată;
- boli pulmonare restrictive:
  - atelectazii, tumori, pneumonie, rigidificare prin fibroză sau stază;
- boli pulmonare obstructive:
  - astm, bronhită, emfizem, obstrucţia căilor aeriene superioare

In bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) (bronhita cronică şi/sau emfizem) hipoventilaţia alveolară generalizată apare numai în perioadele de acutizare şi terminale ale bolii. În schimb, există de regulă hipoventilaţie alveolară localizată numai în anumite zone pulmonare („spaţiile lente"), caracterizate prin înlocuirea înceată a gazului alveolar, în timp ce în alte zone ventilaţia este normală sau chiar crescută („spaţii rapide") (fig. 43.23) (pag. 751); acesta este un fenomen de ventilaţie inegală a teritoriilor alveolare, ceea ce produce insuficienţa respiratorie parţială (fig. 43.24) (pag. 762).

În general, în BPOC ventilaţia alveolară este mai scăzută la bronhitici decît la emfizematoşi.

La bolnavii cu hipoventilaţie alveolară, ventilaţia externă este în general crescută (stimulată de hipoxemie şi hipercapnie), ea tinzînd să compenseze ventilaţia „inutilă" a spaţiilor moarte din punct de vedere funcţional. De regulă, în aceste cazuri raportul VSM/VC depăşeşte valoarea de 1/3 (considerată normală) şi poate ajunge la 2/3.

Scăderea ventilaţiei alveolare, ventilaţie alveolară sub o anumită limită (fig. 43.14) duce în mod obligatoriu la insuficienţa respiratorie globală, adică hipoxemie arterială, hipercapnie şi acidoză respiratorie. Este de subliniat faptul că sîngele arterial poate fi complet saturat în O_2, chiar la o hipoventilaţie alveolară gravă, dacă gazul inspirat are o concentraţie ridicată în O_2, dar CO_2 nu poate fi eliminat decît printr-o ventilaţie alveolară proprie producţiei lui.

$PaCO_2$ este folosit curent ca indice al ventilaţiei alveolare; în practică, $PaCO_2$ mai mică decît 36 mm Hg sau mai mare decît 44 mmHg este anormală şi indică, respectiv, hiper- sau hipoventilaţie alveolară. Relaţia dintre $PaCO_2$ şi ventilaţia alveolară este matematică şi constituie o altă metodă de determinare a acesteia din urmă :

$$VA = 863 \times \frac{VCO_2 \text{ (producţia de } CO_2 \text{ în ml/minut)}}{PaCO_2}$$

Între hipo- şi hiperventilaţie există o serie de situaţii intermediare atît de diferite, unele chiar în cursul evoluţiei aceleiaşi maladii (de exemplu în evoluţia BPOC), încît este greu, dacă nu chiar imposibil de încadrat în una sau alta din cele două extreme menţionate deja : hipo- şi hiperventilaţie.

Ca mecanism compensator intermediar este descrisă ventilaţia inegală (pg. 751).

De aceea vor fi incluse toate tulburările ventilaţiei alveolare în noţiunea generală de *disfuncţii ventilatorii*, analizate în funcţie de factorul toraco-pulmonar primitiv afectat, care, tulburînd ventilaţia alveolară, duce la insufucienţa respiraţiei externe. Mai exact, disfuncţiile aparatului toracopulmonar, tulburînd ventilaţia alveolară, determină, pe de o parte, diferitele tipuri de insuficienţă a respiraţiei externe, toate caracterizate prin hipoxemie hiper-, normo sau hipercapnie şi, pe de altă parte, hipoventilaţie alveolară care, prin frecvenţă şi amplitudine, poate duce fie la hipoventilaţia spaţiului mort, fie, dacă este profundă, la hipocapnie şi alcaloză respiratorie.

Fiziopatologia forţelor elastice ale plămînilor

Alterare complexă, mixtă (neidentificată)

Situaţiile cele mai frecvente care condiţionează fiziopatologia IR sînt grupate în categoria bolilor care afectează structura şi funcţia parenchimului pulmonar. Suportul anatomic al acestei tulburări este reprezentat în esenţă de alterarea elasticităţii pulmonare care condiţionează limitarea mobilităţii parenchimului, însoţită de diminuarea corespunzătoare a rezervelor respiratorii, de modificări ale volumului pulmonar şi ale raporturilor dintre diferitele fracţiuni de aer (capacitate totală, capacitate vitală, aer rezidual etc.) cu modificări ale spaţiului mort anatomic sau/şi ale spaţiului mort funcţional.

Leziunile pot fi uniforme (totale), generînd hipoventilaţie alveolară globală, sau pot fi neuniforme (parţiale), generînd, ca fenomen compensator, ventilaţie inegală (zone hipoventilaţie asociat cu zone hiperventilate).

Modificări inegale ale elasticităţii alveolelor se realizează în fazele iniţiale ale emfizemului şi silicozei sau în diferitele forme de scleroză pulmonară, în obstrucţii regionale ale bronhiilor (în bronhite), în limitarea regională a parenchimului prin edem alveolar sau interstiţial, fibroza interstiţială etc. Fazele tardive determină apariţia leziunilor uniforme.

Manifestări fiziopatologice

Hipoventilaţia alveolară este mecanismul principal de producere a insuficienţei respiratorii, în toate împrejurările caracterizate prin alterarea structurilor elastice ale plămînului. De regulă însă, hipoventilaţia alveolară este asortată cu unul sau mai multe mecanisme auxiliare, ce pot contribui în măsură variabilă la producerea şi agravarea tulburărilor caracteristice insuficienţei respiratorii, cum ar fi : reducerea cîmpului de hematoză, ventilaţie inegală a diferitelor teritorii alveolare, tulburări ale raporturilor dintre ventilaţie şi irigaţie etc.

Pe de altă parte, hipoventilaţia alveolară, la rîndul ei, poate interveni ca mecanism asociat în geneza unor forme de insuficienţă respiratorie din grupul bolilor ce afectează aparatul taraco-pulmonar, dar al cărui mecanism patogenetic principal este altul. Astfel de exemplu, în cazul apariţiei unui focar inflamator pulmonar (pneumonie), hipoventilaţia datorită modificărilor de dinamică pulmonară, provocată de stimuli nociceptivi ce pleacă din zona alveolară invadată de exsudatul inflamator sau limitării expansiunilor toracice datorate durerii, ca şi hipoventilaţia produsă ca urmare a creşterii edemului pulmonar, sînt exemple ale intervenţiei acestui mecanism ca factor asociat, de importanţă variabilă, în geneza insuficienţei respiratorii.

Dar indiferent de împrejurarea şi mecanismul care duce la instalarea hipoventilaţiei alveolare, ea este, în esenţă, rezultatul unei modificări a raportului de diluţie între aerul respirator curent şi cel restant, în sensul creşterii sale (fig. 43.22), ceea ce face ca *vicierea compoziţiei gazului alveolar* să aibă totdeauna aceleaşi caracteristici.

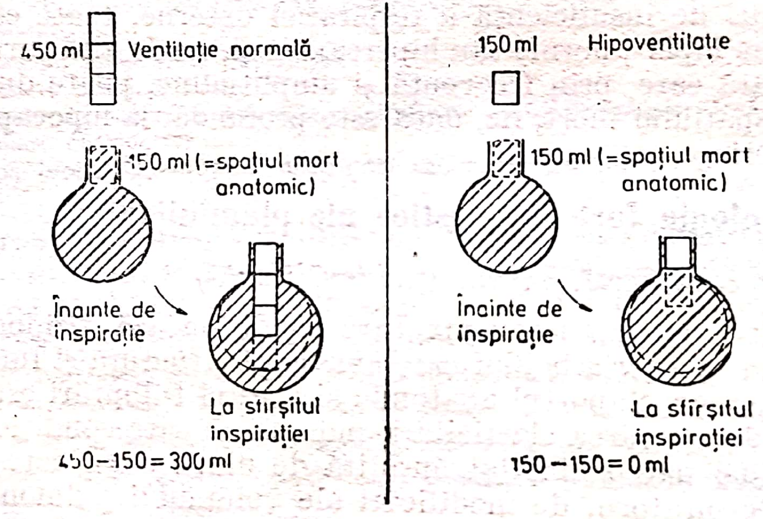


Fig. 43.22. — Relaţia dintre VC, spaţiul mort anatomic şi ventilaţia alveolară. Cercurile figurează totalitatea alveolelor în ventilaţia normală. Din 450 ml, doar 300 ml au compoziţia aerului proaspăt, iar 150 ml sînt gaz alveolar rămas în spaţiul mort anatomic. În hipoventilaţie, în timpul inspiraţiei, pătrund în alveole doar 150 ml. din spaţiul mort astfel încît ventilaţia alveolară este egală cu 0.

Scăderea presiunii parţiale a oxigenului şi creşterea presiunii parţiale a CO_2 (tabelul 43.XIV). Această modificare a compoziţiei gazului alveolar se reflectă în mod corespunzător asupra schimburilor gazoase, producînd modificări de acelaşi sens a compoziţiei gazoase a sîngelui arterial, respectiv **hipoxemie şi hipercapnie**.

Această ultimă particularitate, constituie caracteristica aşa numitei *insufucienţei respiratorii globale* din clasificarea şcolii elveţiene de pneumologie. Prin aceste dinamici, Rossier şi col. (1958) caută să sublinieze faptul că tulburarea este rezultatul afectării globale a schimburilor gazoase, atît pentru O_2 cît şi pentru CO_2, ceea ce, într-adevăr, reprezintă o particularitate fiziopatologică importantă.

Tabelul 43.XIV

Valorile normale ale gazelor arteriale şi modificările lor în insuficienţa respiratorie

	Presiunea parţială a O_2(PaO_2) (dependentă de vîrstă)		
Valori normale	20–30 ani:	100–96 mmHg	(13.3–12.8 kPa)
	60–70 ani:	83–79 mmHg	(11,0–10,5 kPa)
Hipoxemie importantă:		$<$60 mmHg	(8,0 kPa)
Hipoxemie severă care reclamă terapie de urgenţă:		$<$45 mmHg	(6,0 kPa)
Hipoxemie cu risc acut letal		$<$35 mmHg	(4,7 kPa)
	Presiunea parţială a CO_2 ($PaCO_2$) (independentă de vîrstă)		
Valori normale		35–45 mmHg	(4,7–6,0 kPa)
Hipercapnie uşoară		46–70 mmHg	(6,1–9,3 kPa)
Hipercapnie gravă (risc de encefalopatie respiratorie)		$>$70 mmHg	(9,3 kPa)

Hipoxemie+hipercapnie=insuficienţă globală
Hipoxemie+normo (hipo)capnie=insuficienţă parţială

Indicatorul transformării insuficienţei respiratorii parţiale în insuficienţă respiratorie globală este reprezentat de apariţia retenţiei de bioxid de carbon, alături de accentuarea hipoxemiei.

Mecanisme de compensare

În funcţie de natura bolii, de modul în care se instalează, de stadiul evoluţiei, rezervele funcţionale ale aparatului toraco-pulmonar şi sanguin pot fi mai mult sau mai puţin afectate, astfel încît tulburările în compoziţia gazoasă a sîngelui să fie prezente în repaus sau numai în efort. Cu alte cuvinte, hipoventilaţia alveolară poate determina fie insuficienţă respiratorie manifestă, fie numai latentă.

Factorii ce intervin în compensarea viciului respirator, sînt pulmonari şi extrapulmonari (circulatori, sanguini, tisulari).

Ventilaţia alveolară inegală este caracterizată prin hipoxemie, dar nu în mod obligatoriu, şi prin hipercapnie. Alături de zone hipoventilate există zone hiperventilate (fig. 43.23). Acestea nu reuşesc să compenseze hipoxemia, deoarece saturaţia sîngelui în O_2 nu poate creşte peste valoarea normală (97–98 %), deja aproape maximală. Procesul poate însă compensa eliminarea scăzută de CO_2 din zonele hipoventilate. Astfel $PaCO_2$ poate fi normală sau chiar scăzută. Fenomenul asocierii PaO_2 scăzută cu $PaCO_2$ normală sau scăzută a fost denumit *insuficienţă respiratorie parţială* (IRP).

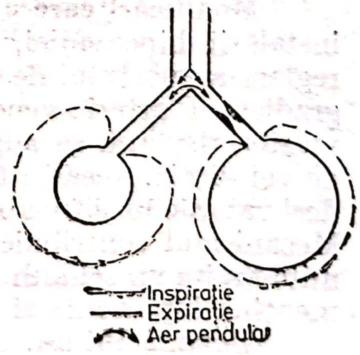


Fig. 43.23. – Ventilaţia alveolară inegală. Regiunea alterată este hipoventilată, iar cea liberă, hiperventilată.

Diminuarea irigaţiei funcţionale a zonelor slab ventilate cu derivarea sîngelui spre zonele normal ventilate realizează un efect compensator.

Se admite că modificările de irigaţie funcţională în acest caz au la bază un reflex vasoconstrictor alveolar, declanşat de *scăderea presiunii parţiale a oxigenului* sau/şi *creşterea presiunii parţiale a bioxidului de carbon în aerul alveolar.*

Administrarea de oxigen în insuficienţa respiratorie globală (care corectează hipoxemia dar accentuează hipercapnia) determină scăderea netă şi constantă a presiunii arteriale pulmonare, ceea ce ar pleda pentru rolul preponderent al scăderii presiunii parţiale a oxigenului în gazul alveolar ca factor generator al modificărilor de presiune arterială pulmonară.

Totuşi, respiraţia artificială cu aer ambiant, scăzînd presiunea parţială a bioxidului de carbon în gazul alveolar, întovărăşită de o uşoară creştere a presiunii parţiale a oxigenului, provoacă o scădere şi mai marcată a presiunii arteriale pulmonare decît în cazul precedent. Este evident, deci, că trebuie admisă o influenţă dublă : O_2 şi CO_2.

Particularităţile conţinutului gazos al sîngelui în această formă de insuficienţă respiratorie prezintă mari asemănări cu tulburările realizate prin şunt circulator în plămîni sau cu unele forme de tulburări a difuziunii gazelor prin membrana alveolocapilară (fibroze pulmonare difuze sau scleroză vasculară pulmonară întinsă), unde de asemenea se observă hipoxemie fără hipercapnie.

Fenomenul compensator apare în IRP, unde, deşi există hipoxemie, nu se remarcă creşterea valorilor medii ale presiunii arteriale pulmonare.

Acest fenomen permite diferenţierea între insuficienţa prin hipoventilaţie difuză (globală) şi cea prin ventilaţie inegală (parţială) : în primul caz există de regulă hipertensiune arterială pulmonară cu semne de suprasolicitate a miocardului ventricular drept, în cel de al doilea, această complicaţie lipseşte.

Acest fenomen reprezintă de altfel unul din mecanismele importante care duc la supraîncărcarea cordului drept, în cursul unor boli pulmonare cronice. Procesul determină apariţia *cordului pulmonar cronic* (vezi şi cap. 45).

Modificări care apar în funcţia sîngelui şi a ţesuturilor. Ca urmare a instalării hipoxemiei, ţesuturile, printr-un mecanism propriu de autoreglare a aportului de O_2, intensifică extracţia gazului din sînge, crescînd gradientul arterio-venos al O_2. Pe de altă parte, CO_2, rezultat din activitatea tisulară, se adaugă celui alveolar, retenţionat ca urmare a viciului de ventilaţie. Aceasta face ca gradientul arterio-venos al CO_2 să se menţină, deşi valorile în cifre absolute sînt mult mai ridicate decît cele normale. Mecanismul contribuie la realizarea unui nou echilibru ce asigură în anumite limite un schimb gazos corect, deşi în sîngele arterial continuă să se menţină hipoxemia şi hipercapnia.

Fenomenul devine posibil tocmai datorită faptului că scăderea concentraţiei O_2 şi creşterea concentraţiei CO_2 în sîngele venos asigură menţinerea unei diferenţe de presiune a gazelor în sînge, în raport cu gazele alveolare, uneori insuficiente pentru realizarea unui echilibru în repaus sau în orice caz, cu un efort compensator oarecare.

Desigur, că pe măsură ce hipoventilaţia alveolară avansează, acest mecanism îşi pierde progresiv eficienţa; el reprezintă un exemplu tipic de compensare economică, fără risipă suplimentară de energie şi deci foarte persistent în timp.

Hipoxemia prin hipoventilaţie alveolară se corectează consecutiv administrării de oxigen. Deosebirea evidentă dintre cele două forme apare însă în efort: în insuficienţa globală datorită hipoventilaţiei alveolare difuze şi reducerii rezervelor respiratorii, organismul reuşeşte şi mai puţin să facă faţă sarcinilor schimbului gazos, şi hipoxemia se accentuează; în insuficienţa respiratorie parţială efortul provoacă consecinţe deosebite, aparent paradoxale, hipoxemia neaccentuîndu-se, ci tinzînd chiar să se corecteze. Faptul se explică prin aceea că amplitudinea mişcărilor respiratorii şi creşterea debitului ventilator realizează un dublu efect corector, pe de o parte, ameliorînd ventilaţia în repaus şi, pe de altă parte, stimulînd circulaţia în vasele din aceste teritorii.

Mecanisme mecanice, cum ar fi cele care condiţionează creşterea frecvenţei şi amplitudinii mişcărilor respiratorii şi prin aceasta a debitului ventilator.

Activitatea constantă a unor asemenea mecanisme compensatorii generează o caracteristică obligatorie a insuficienţei respiratorii: decalajul între energia cheltuită şi efectul respirator realizat. Efortul respirator este mult mai mare pentru realizarea unei activităţi ventilatorii echivalente. Cu alte cuvinte, randamentul respirator scade, ventilaţia realizîndu-se cu risipă de energie. Această risipă de energie reprezintă un preţ mare pe care organismul trebuie să-l plătească pentru asigurarea parţială şi temporară a compensării.

Pe de altă parte, activitatea suplimentară a musculaturii respiratorii agravează însăşi dificultăţile respiratorii prin creşterea necesităţilor de oxigen. Şi acest mecanism este limitat în timp de progresiunea dificultăţilor ventilatorii; pe măsura apariţiei şi a accentuării hipoxemiei, capacitatea de lucru a musculaturii scade, datorită aportului insuficient de oxigen.

Dar odată apărut, acest fenomen are consecinţe mult mai largi: el este capabil să explice şi alte caracteristici ale insuficienţei respiratorii care pot fi evidenţiate prin explorarea funcţională atentă a bolnavilor.

Astfel, deseori el poate genera un decalaj important între capacitatea vitală, debitul ventilator de repaus (care pot fi în limite normale sau uşor scăzute) şi debitul ventilator de efort, care este foarte scăzut, nereuşind să depăşească de 2—3 ori debite de repaus. Acest decalaj, care evidenţiază existenţa unei tulburări latente, pare nejustificat şi greu de înţeles la prima vedere. Rezultă că, deşi organismul mai dispune de rezerve ventilatorii suficiente (capacitatea vitală şi debitul ventilator de repaus puţin modificat), el nu le poate utiliza. Acest fapt nu poate fi pus decît în mică măsură pe seama creşterii rigidităţii parenchimului, deoarece reducerea mobilităţii pulmonare ar trebui să influenţeze într-o măsură mai mare şi debitul ventilator de repaus.

Fenomenul se explică însă prin aceea că musculatura respiratorie, ce lucrează în condiţii de hipoxie (ce apare sau se accentuează în timpul efortului), dă un randament redus. În condiţii de hipoxie, musculatura respiratorie nu mai reuşeşte să asigure energia necesară unor mişcări toracice ample şi frecvente. În felul acesta plămînul dispune de rezerve funcţionale blocate şi neutilizabile, ca urmare a însuşi defectului de circulaţie.

Aparatul central de reglare îşi modifică treptat sensibilitatea faţă de schimbările gazelor respiratorii din sînge, datorită instalării treptate şi progresive a modificărilor compoziţiei gazoase a sîngelui. El se acomodează la creşterea progresivă a concentraţiei CO_2 din sînge, care îşi pierde astfel capacitatea de a stimula centrul respirator.

Cu timpul, pe măsura progresiunii tulburărilor, scăderea concentraţiei O_2 sanguin rămîne practic singura modalitate de stimulare a aparatului central de reglare a respiraţiei.

Din acest motiv, oxigenoterapia poate avea consecinţe aparent neaşteptate; dacă se omite această realitate, administrarea oxigenului poate provoca (surpriză pentru cei neavizaţi) agravarea tabloului clinic. Acesta poate evolua rapid pînă la starea de comă, în locui ameliorării scontate prin oxigenoterapie. Explicaţia este simplă: prin corectarea hipoxemie consecutiv oxigenoterapiei, centrul respirator este lipsit brusc de stimulul umoral pe care îl reprezintă cantitatea scăzută de oxigen din sîngele arterial; ca urmare se produce deprimarea bruscă a activităţii ventilatorii cu scăderea amplitudinii şi frecvenţei respiraţiilor.

Dar această diminuare a ventilaţiei are drept corolar scăderea eliminării CO_2 şi deci creşterea bruscă, suplimentară a nivelului, oricum ridicat, al CO_2 din sînge. CO_2 din sînge poate atinge în scurt timp concentraţii foarte mari; efectul narcotic al acestora asupra ţesutului nervos, poate duce la apariţia comei hipercapnice.

Din aceste motive, administrarea O_2 în astfel de împrejurări trebuie efectuate cu atenţie, asigurînd pe cale mecanică sau medicamentoasă o ventilaţie convenabilă a evacuării excesului de CO_2 ce s-ar putea acumula.

Fiziopatologia surfactantului

Lipsa surfactantului, sau alterarea compoziţiei sale chimice, fac ca tensiunea lui superficială să nu mai varieze în funcţie de suprafaţa alveolară. În aceste condiţii diminuă sau dispare rolul surfactantului de a stabiliza structura alveolelor, care, golindu-se complet de aer, se atelectaziază, aşa cum se întîmplă de exemplu în boala membranelor hialine.

Mecanisme fiziopatologice

Pentru a explica deficienţele surfactantului pulmonar sînt incriminate:

- reducerea circulaţiei alveolare;
- imaturitatea pneumocitelor granulare;
- perturbarea echipamentului enzimatic al pneumocitelor granulare;
- inactivarea substanţei tensioactive de către particulele inhalate accidental (poluanţi).
- catabolismul exagerat al surfactantului în raport cu sinteza lui;
- îndepărtarea inadecvată a lipidelor din alveole.

Situaţii clinice

Expunerea prelungită la oxigen pur reduce considerabil capacitatea vitală şi complianţa pulmonară. Aceste reduceri sînt proporţionale cu presiunea parţială a O_2 şi cu durata expunerii. Ele sînt consecinţa denaturării fosfolipidelor tensioactive şi/sau inhibiţiei formării surfactantului.

Radiațiile ionizante și infecțiile provoacă, atît prin acțiune directă, cît și pe cale indirectă (datorită infiltrării leucocitare), transsudarea proteinelor plasmatice și lezarea celulelor endoteliale urmate de alterarea sintezei surfactantului.

Edemul pulmonar acut se însoțește de creșterea tensiunii superficiale a surfactantului fără a se putea preciza dacă este vorba de scăderea producției, a deperdiției exagerate sau a incativării surfactantului.

Embolia pulmonară alterează producția substanței tensioactive, atît din cauza întreruperii debitului sanguin pulmonar, cît și a aprovizionării insuficiente cu O_2 a pneumocitelor granulare. Deficitul de surfactant la rîndul său accentuează atelectazia.

Tratamentul cu doze mari de cortizon a bolnavilor suferind de astm bronhic scade surfactantul și crește mortalitatea.

Boala membranelor hialine este o entitate morbidă a noului născut, condiționată de lipsa sau alterarea surfactantului. Ea conduce la insuficiență respiratorie gravă, adesea cu sfîrșit letal. Boala se caracterizează prin colaps pulmonar aproape total și prezența unor membrane acidofile și a numeroase resturi celulare provenite din degenerarea și hialinizarea epiteliului bronhiolar și al conductelor alveolare. Aceste caracteristici ar putea fi consecința:

— acumulării de fibrină în alveole care anihilează proprietățile tensioactive ale surfactantului;
— a insuficienței mecanismelor de epurare alveolară;
— perfuzării necorespunztoare sau a acumulării excesive de lichid amniotic, din cauza aspirației lui intrauterine.

Indiferent de cauză, plămînii copiilor suferind de boala membranelor hialine se destind insuficient, retracția lor elastică este excesivă, la care se adaugă tendința accentuată de colaps. În aceiași plămîni curba *volum-presiune* este corelată cu *modificarea tensiunii superficiale a extractelor pulmonare.*

Proteinoza alveolară primitivă congenitală este un sindrom al nou născutului, caracterizat prin scăderea tensiunii superficiale alveolare, datorat atît creșterii fracțiunii proteice a surfactantului cît și apariției unor tipuri anormale de fosfolipide. S-a demonstrat (Nogee, 1993) că boala se datorește lipsei proteinei B a surfactantului, printr-un defect pretranslațional (lipsa mRNA prot. B).

Poluanții atmosferici, care pătrund în alveole, pot modifica producția de surfactant. Aceștia formează o peliculă în jurul proteinelor fagocitate de macrofagele alveolare, tulburînd activitatea surfactantului.
Prezența cronică a poluanților se repercutează negativ asupra stabilității structurale a plămînilor: colabarea unor teritorii alveolare și hiperdistensia altora.

Pare posibil ca această cale să reprezinte unul din mecanismele prin care fumul de tutun duce la apariția emfizemului pulmonar.

★

Surfactantul pulmonar devine în ultimul timp un important mijloc terapeutic în urgențele respiratorii, mai ales, neonatologice. În asociere cu corticorzii, asistenţă intensivă şi aspiraţie mecanică, sufractantul animal (Surfacten^{R}, Survanta^{R}) sau sintetic (Alec^{R}), s-a utilizat, per aerian în suspensie în ser fiziologic, 100 mg/kg pe tub endotraheal. Rezultate promiţătoare s-au obţinut în: prematuritate, displazii bronhopulmonare, pneumotorax, hemoragii intraventriculare, duct arterial patent (edem pulmonar acut), sindrom distres respirator, emfizem interstiţial (Jobe, 1993)

Fiziopatologia forţelor elastice ale cutiei toracice

Bolile cutiei toracice care produc disfuncţii ventilatorii sînt: — cifoscolioza şi spondiloza anchilozantă; — bolile musculaturii ventilatorii (miastenia gravis distrofia musculară) şi boli ale sistemului nervos (poliomielită anterioară).

Toate aceste boli au în comun reducerea amplitudinii mişcărilor ventilatorii ale aparatului toraco-pulmonar. Ele se caracterizează prin scăderea CV sub limita inferioară a variaţiilor normalului; tabloul lor funcţional este dominat de hipoventilaţie alveolară globală.

Forme clinice

Cifoscolioza, caracterizată prin distorsiunea cavităţii toracice atît în plan lateral (scolioză), cît şi sagital (cifoza), provoacă, pe de o parte, deformaţia cuştii toracice care diminuă eficienţa contracţiilor muşchilor ventilatori (efect la care concurează şi rigiditatea structurilor deformate), şi, pe de altă parte, scăderea volumelor pulmonare statice, interesînd atît CV cît şi CPT.

Frecvent se semnalează în repaus creşterea gradientului alveolo-capilar al O_2 şi hipoxemie arterială, însoţită de hipercapnie, rezultat al neuniformităţii raporturilor V/Q şi al hipoventilaţiei alveolare globale datorată creşterii costului respirator (determinat de deformarea cuştii toracice şi de creşterea reculului elastic).

Spondiloza anchilozantă se caracterizează prin reducerea mişcărilor costale într-o poziţie apropiată de cea inspiratorie ca reacţie antalgică şi ulterior ca urmare a fixării coloanei vertebrale în extensie.

Poziţia inspiratorie a toracelui este caracterizată prin scăderea CV şi creşterea, atît a CRF cît şi a VR, astfel încît CPT se menţine în limite normale. În absenţa unor afecţiuni bronhopulmonare asociate, bolnavii suferind de spondilartroză anchilozantă prezintă insuficienţă respiratorie compensată (în condiţii de repaus nu prezintă hipoxemie).

Distrofia musculară progresivă se caracterizează prin diminuarea forţei de contracţie a muşchilor ventilatori. Aceasta duce la scăderea foarte accentuată a CV, care, în extremis, poate coborî la valori apropiate de cele ale VC (500 ml la adult). Volumul rezidual fiind normal sau uşor crescut, raportul VR/CPT atinge valori foarte ridicate.

Ventilaţia maximă fiind foarte apropiată de valoarea CV, denotă diminuarea excesivă dar nu chiar suprimarea rezervelor ventilatorii. Hipoventilaţia alveolară globală devine excesivă mai ales în condiţii de efort.

Mecanisme de compensare

Mobilitatea diafragmului. Aceste boli pot provoca tulburări în activitatea ventilatorie datorită limitării mișcărilor cutiei toracice. Reducerea posibilităților de mișcare a cutiei toracice se însoțește de diminuarea corespunzătoare a capacității vitale sau/și a debitului ventilator. În mod obișnuit aceste tulburări, nu determină apariția insuficienței respiratorii manifeste (hipoxemie și hipercapnie) atîta timp cît mobilitatea diafragmului este conservată. Pe măsura limitării mișcărilor costale, deplasările diafragmatice se amplifică, modificarea raportului dintre aceste două mișcări respiratorii fiind în același timp un indicator al tulburării dinamicii costale și al compensării sale de către diafragm. Debitul ventilator, puțin modificat în repaus, este diminuat în efort, corespunzător cu importanța blocajului toracic.

Insuficiența respiratorie devine manifestă în măsura în care solicitarea adaptativă suplimentară depășește rezervele respiratorii existente. Faptul că necesitățile respiratorii de repaus sînt asigurate prin activitatea compensatoare a diafragmului, face deseori ca acești bolnavi, în stare de aparent echilibru ventilator, să se decompenseze cu ușurință cu ocazia unor afecțiuni pleurale sau abdominale, în mod obișnuit de mică importanță, prin blocarea mișcărilor diafragmatice.

Creșterea capacității totale prin creșterea aerului rezidual compensează deseori, la acești bolnavi scăderea capacității vitale. În aceste împrejurări însă, spre deosebire de emfizem — unde se întîlnește o situație asemănătoare — se remarcă o bună utilizare a rezervelor respiratorii existente, ceea ce asigură o compensare mai eficace. Faptul se explică prin aceea că parenchimul pulmonar (și diafragmul) dispune de o mobilitate satisfăcătoare, ceea ce asigură posibilitatea folosirii eficace a disponibilului funcțional existent.

Fiziopatologia forțelor tisulare (diafragm — mediastin)

Afectarea diafragmului

Rolul diafragmului în mecanismul de compensare a diferitelor defecte de mișcare a cutiei toracice este foarte important. El reprezintă mușchiul cel mai rezistent la acțiunea influențelor patogene care tind să suprime activitatea musculară. Astfel, diafragmul este prins ultimul, atît în procesele de contractură (tetanos), cît și în cele paralitice (poliomielită, curara) reprezentînd prin aceasta ultima rezervă funcțională a dinamicii respiratorii.

Paralizia diafragmatică, în forma sa totală, nu este compatibilă cu viața. În cursul unor forme parțiale mușchiul efectuează mișcări paradoxale.

Hemiparalizia diafragmatică accidentală sau terapeutică (utilizată în colapsoterapia tuberculozei pulmonare) condiționează consecințe ventilatorii destul de importante. Rezervele respiratorii sînt diminuate, spațiul mort crescut, iar amestecul aerian defectuos. Din aceste motive travaliul respirator este crescut și neeconomic, iar sîngele arterial poartă stigmatul insuficienței respiratorii globale.

Dacă toracele este *imobilizat*, de exemplu printr-un bandaj strîns, debitul ventilator este asigurat în proporție de 70—80% de mișcările diafragmului.

Procesele patologice intraabdominale limitează excursiile diafragmatice (ascită, tumori abdominale, pneumoperitoneu, colită, intervenții chirurgicale pe abdomen).

După cum predomină mișcările diafragmului sau cele ale mușchilor intercostali externi se instalează un tip de respirație abdominală (mai frecvent la bărbați) și unul de tip respirație toracică (mai frecvent la femei).

Tulburări de origine mediastinală

Între compartimentul pleural drept și cel stîng se află mediastinul, un spațiu subdivizat de cord și pericard într-o porțiune anterioară și o a doua posterioară: mediastinul anterior și posterior.

Este vorba de o regiune închisă bogată în procese patologice datorită situației sale topografice și poziției de răscruce a unor organe cu care este în contact intim.

În patologia mediastinului un loc prioritar îl ocupă tumorile formațiunilor sale anatomice care, împreună cu patologia unor formațiuni vitale (vase mari, trahee, esofag și în special unele procese cardio-pericardice; dilatarea cordului, pericardite lichidiene care limitează expansiunea plămînilor), produc tulburări respiratorii, în general puțin frecvente și de intensitate redusă. Ele au în primul rînd consecințe circulatorii prin acțiunea asupra cordului și vaselor mari; efectele lor sînt mai ales de natură mecanică, prin compresie sau tracțiune asupra organelor mediastinale.

Intervenția lor în producerea unor tulburări ventilatorii fiind limitată, nu necesită o discuție specială; în măsura în care pot influența cordul și vasele mari, ele reprezintă cauze de hipoxemie circulatorie.

Se subliniază (Anastasatu) că mediastinul poate suferi *deplasări* sub influența forțelor de atracție sau propulsie exercitată de un hemitorace sau altul; deși intricate, se descriu trei forme de deplasări ale mediastinului:

— deviațiile și herniile mediastinului generate de dezechilibrul între forțele celor două hemitorace în prezența unui medistin elastic și suplu; dezechilibrul se însoțește de deplasarea simultană a medistinului de la poziția sa normală, însoțită sau nu de hernierea plămînului contralateral; deplasările pot fi totale (privesc întregul medistin) sau parțiale (privesc unele organe sau etaje mediastinale) și sînt produse prin:

— împingeri determinate de revărsările pleurale abundente, pneumotorax spontan sau traumatic cu presiune pozitivă; tumorile masive pulmonare unilaterale, bulele gigante de emfizem, herniile diafragmatice mari, paraliziile de frenic, traumatismele toracice etc.

— tracțiunile produse de fibrozele pulmonare, pahipleuritele masive, atelectazii, sindroame de hipoventilație din stenozele bronhice parțiale, pneumectomii etc.

Balansul pendular are ca punct fix polul superior al mediastinului și este ritmat de mișcările respiratorii; în timpul inspirației mediastinul se deplasează către hemitoracele în care există cea mai mare presiune diferențială intrapleurală.

Flotarea mediastinului se întîlnește în plăgi ale peretelui toracic, paralizii ale nervului frenic, imediat după unele toracoplastii largi. În toate aceste condiții deplasarea mediastinului este bruscă, se însoțește uneori de deplasarea sau torsionarea cordului și vaselor mari și se face în sens invers de cea care caracterizează balansul mediastinului.

Fiziopatologia creşterii rezistenţei la flux în conductul aerifer

Definiţie

Creşterea rezistenţei de aer este definit prin depăşirea nivelului de 3 cm H_2O/l/s (vezi şi pag. 708, 711, 718), determinat pletismografic. Testul clinic cel mai uzitat (VEMS) este de real folos în cuantificarea nivelului de rezistenţă la flux.

Urmarea în plan fiziopatologic a tulburărilor în fluxul de penetrare şi eliminarea gazelor respiratorii este alterarea compoziţiei aerului alveolar. Aceasta din urmă determină schimbări importante şi în compoziţia gazelor sanguine. În funcţie de alterare se poate vorbi despre insuficienţa respiratorie parţială sau manifestă (vezi şi pag.751), definite de concentraţia oxigenului (hipoxemie) şi a CO_2 (normocapnie, în primul caz, şi hipercapnie, în al doilea).

În plan clinic se constată, cel mai frecvent, creşterea duratei expiraţiei, care depăşeşte nivelul normal de 1—2 ori pe cel al inspiraţiei.

În plan etiologic, cel mai frecvent, fluxul de aer este stînjenit prin obstrucţia căilor respiratorii. În acest caz entitatea fiziopatologică se numeşte *insuficienţă respiratorie obstructivă.*

Rezistenţa la flux creşte în condiţiile modificării unuia sau mai multora din următoarele componente sau proprietăţi ale aparatului respiraţiei externe:

— calibrul căilor aeriene (îngustarea);

— proprietăţile vîscoase ale parenchimului pulmonar (retracţia elastică a plămînilor);

— proprietăţile vîscoase ale toracelui (rezistenţa elastică a ţesuturilor cutiei toracice);

— rezistenţa tisulară.

Dintre aceste mecanisme fiziopatologice, ponderea cea mai importantă pentru creşterea rezistenţei fluxului de aer o deţine îngustarea calibrului căilor respiratorii (tabelul 43.XV).

Tabelul 43.XV

Cauze de îngustare a calibrului căilor aeriene

- I. Modificări parietale
  - A. îngroşarea peretelui căilor aerifere
    - congestia sau inflamaţia mucoasei
    - edem
    - hipertrofia glandelor mucoase şi seroase
  - B. fibroza parietală, mai ales a bronhiilor, asociată cu distorsiuni şi îngustări ale canalelor alveolare
  - C. constricţia muşchiului neted bronhic
  - D. atrofia pereţilor bronhici cu tendinţa la colabare
- II. Modificări intraluminale
  - A. obstrucţia:
    - secreţia abundentă
    - lichid de edem
    - exsudat
    - corpi străini
    - tumori
  - B. coliziunea suprafeţelor mucoase sub efectul forţelor de tensiune superficială (nu mai sînt moderate datorită lipsei surfactantului de la nivelul mucoasei căilor aerifere mici)
  - C. modificări ale parenchimului pulmonar
    - distrugerea pereţilor alveolari (emfizem), determinînd diminuarea sau dispariţia tracţiunii normale a fibrelor elastice alveolare, favorizează colapsul bronhiolelor

Mecanisme fiziopatologice

Creșterea rezistenței la flux în căile aeriene poate fi urmarea unor modificări active sau pasive ale calibrului bronhiolic, produsă de diverse afecțiuni pulmonare sau mediastinale (tabelul 43.XVI). Desigur că fiecare din procesele patologice care tulbură tranzitul de gaze prin conductul aerian prezintă caracteristici fiziopatologice proprii. Tulburările ventilatorii pe care le realizează diferitele entități clinice din acest grup sînt determinate mai ales de: localizarea procesului patologic; gradul obstrucției realizate; bruschețea constituirii obstacolului; existența unor tulburări generale asociate, ce țin de natura bolii (de exemplu tulburări toxice în grupul difteric), ca și de anumite particularități reactive ale organismului.

Tabelul 43.XVI

Mecanisme fiziopatologice în micșorarea calibrului bronhic

A. Modificări pasive
  obstrucții intraluminale
  mucus, lichid de edem
  exudat
  corpi străini
  îngroșări ale mucoasei parietale bronhice: inflamație, edem, congestie, infiltrație
  compresiuni asupra sau torsiuni ale conductului aerifer: neoplazii, afecțiuni obstructive pulmonare

B. Modificări active ale calibrului căilor respiratorii
  contracția musculaturii netede din peretele tractului traheobronhic (subordonată reglării nervoase a rezistenței la flux)

Localizarea procesului patologic are o importanță esențială asupra tipului de insuficiență respiratorie care apare, ținînd cont de modul de organizare a căilor aerifere.

Este evident că un obstacol situat la nivelul segmentului de conduct aerian unic (laringotraheal) sau difuz bronhiolar sînt mai greu de suportate decît unul situat la orice alt nivel, generînd hiperventilația alveolară globală.

Obstrucția completă a unei bronhii mari poate fi perfect suportată, cu condiția existenței unor suficiente rezerve compensatorii.

Tulburările de oxigenare a sîngelui ce se pot reproduce cu ocazia unei obstrucții bronhice nu țin de diminuarea suprafeței alveolare de schimb (pulmonul dispune de suficiente rezerve compensatorii) și nici de alterarea compoziției aerului alveolar în teritoriul subordonat bronhiei obstruate sau în restul plămînului. În aceste condiții cauza posibilă a suboxigenării sanguine poate fi numai de origine circulatorie mai exact de un deficit de perfuzie a capilarelor alveolare.

După cum a fost semnalat, sîngele din zona alveolelor subordonate bronhiei obstruate sau stagnează ca urmare a reducesii respectiv dispariției mobilității parenchimului pulmonar blocat, sau este deviat ca urmare a atelectaziei spre zonele normal ventilate. Dacă însă, dintr-o cauză oarecare, teritoriul alveolar neventilat continuă să fie parțial perfuzat, sîngele venos, ce trece prin capilarele de la acest nivel, ajunge ca atare în atriul stîng (vezi capitolul tulburării raportului V/Q). În funcție de importanța acestui șunt se realizează un grad mai mult sau mai puțin însemnat de intoxicare sanguină.

În această ultimă împrejurare administrarea oxigenului nu este eficientă. Caracteristicile sanguine ale acestei forme de insuficienţă respiratorie sînt hipoxemia fără hipercapnie, hipoxemia avînd corespondent în scăderea presiunii parţiale a O_2 din aerul alveolar.

Obstacolele laringotraheale sînt, dimpotrivă, extrem de grave, şi, în funcţie de gradul şi bruscheţea obstrucţiei, realizează tablouri clinice adesea deosebit de dramatice, cu manifestări asfixice tipice, a căror suport fiziopatologic este hipoventilaţia alveolară globală ce produce insuficienţă respiratorie acută, caracterizată prin hipoxemie şi hipercapnie progresivă.

Obstacolele localizate în segmentul supralaringian (nazofaringian) sînt neglijabile din punct de vedere al insuficienţei respiratorii.

Totuşi, dat fiind importanţa segmentului nasofaringian ca zonă reflexogenă ce participă la reglarea respiraţiei externe, un defect de circulaţie a aerului prin acest segment al căilor respiratorii se poate repercuta asupra dinamicii toracice, constituind un factor de limitare a capacităţii adaptative a respiraţiei. Faptul este evident la copii. Prezenţa, unor polipi retrocloanali poate provoca tulburări de dezvoltare psihosomatică, condiţionate în bună măsură de nivelul ventilaţiei şi pe de altă parte de tulburări de nutriţie în special la noul născut care respiră per oral; suptul este tulburat pentru că îngreunează respiraţia.

Obstacolul localizat difuz bronhiolar se întîlneşte în aşa numita „boală a căilor aeriene mici".

Entitatea cea mai importantă din această categorie de afecţiuni ce provoacă tulburări ventilatoare prin obstacole pe căile aeriene mici este *astmul bronhic*, caracterizat prin spasm bronhiolar. S-ar părea că spasmul bronhiolar este mai puţin capabil să provoace tulburări ventilatoare. Această aparenţă este valabilă atîta timp cît obstacolul se limitează la un număr restrîns de bronhiole; atunci cînd el este difuz, dificultatea circulaţiei aerului este de acelaşi tip ca cea produsă de obstacolele laringotraheale. De aici şi elementul de asemănare între consecinţele celor două tipuri ale tranzitului prin conductul aerian : fenomenele asfixice caracteristice tuturor formelor decompensate de insuficienţă respiratorie globală caracterizată prin hipoxemie şi acidoză respiratorie.

În afara împrejurărilor în care obstacolul bronhiolic este cauza nemijlocită a insuficienţei respiratorii globale, există şi situaţii (cum ar fi unele forme de emfizem, bronhită cronică etc.) la care obstacolele sau/şi secreţia bronhică reprezintă un factor asociat; obstacolul care apare în aceste împrejurări este secundar şi agravează tulburările ventilatorii produse de afecţiunea pulmonară de bază.

Într-o obstrucţie bronhică gravă, expiraţia durează atît de mult, încît scăderea frecvenţei respiraţiilor duce la diminuarea ventilaţiei alveolare (fig. 43.24). Prin creşterea VR (fig. 43.25) se produce însă şi creşterea forţelor elastice care facilitează reechilibrarea volumelor inspiratorii şi expiratorii.

Accentuarea în continuare a obstrucţiei produce un spor suplimentar al VR şi al forţelor elastice, pînă cînd se ajunge la un nou echilibru. Acesta este un mecanism asemănător fenomenului Starling, prin care miocardul se adaptează unei rezistenţe periferice sau unui volum sistolic crescut, prin creşterea tensiunii diastolice a fibrelor sale.

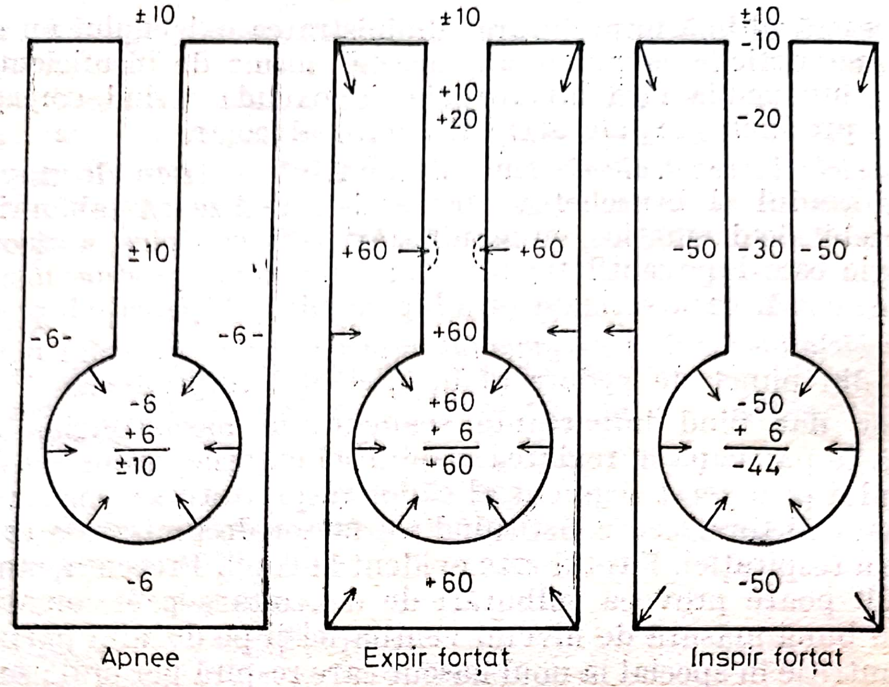

±10
±10
±10
-10
+10
+20
-20
±10
-6-
-6-
-6
+6
±10
-6
+60
+60
+60
+60
+ 6
+60
+60
-50
-30
-50
-50
+ 6
-44
-50
Apnee
Expir forțat
Inspir forțat

Fig. 43.24. — Mecanismul accentuării dificultăților de circulație a aerulu prin bronhiole în expriație, la bronhitici și emfizematoși.

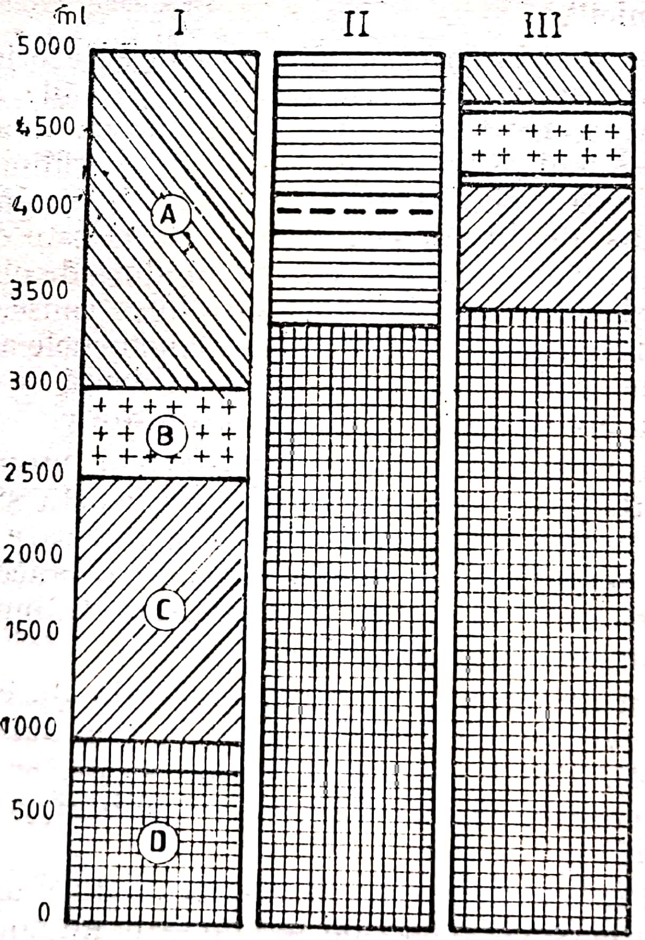


Fig. 43.25. — Diagrama subdiviziunilor aerului pulmonar în astm (II) și emfizem (III), comparată cu normalul (I). A = aer complementar., B = aer curent, C = aer suplimentar sau de rezervă, D = aer rezidual. Liniile orizontale situate deasupra și dedesubtul zonei care reprezintă aerul curent în II și III indică amplitudinea mișcărilor respiratorii.

Dezavantajele creșterii VR sînt : creșterea spațiului mort funcțional și a timpului de mixică, care, dacă depășesc un anumit grad, duc și ele la hipoventilație alveolară.

Dacă, după amendarea crizei de astm și normalizarea rezistenței căilor aeriene, se normalizează și VR, hiperinflația este reversibilă (modificările structurale pulmonare sînt absente).

Bolnavii cu *emfizem pulmonar* prezintă o creștere a VR similară cu cea din accesul de astm bronhic. La acești bolnavi însă hiperinflația este ireversibilă datorită alterărilor structurale (alterarea sau dispariția fibrelor elastice, ruperea septurilor interalveolare, reducerea patului capilar pulmonar și uneori pierderea țesutului elastic de susținere a bronhiilor mici și mijlocii).

Afectarea selectivă a segmentului bronhic distal cu creșterea difuză a rezistenței la flux poate fi evidențiată în principal prin *determinarea complianței dinamice a* „volumului închis" și a *diferenței alveolocapilare de presiune* a O_2.

Dintre metodele spirografice singura indicativă pentru creșterea rezistenței la flux în segmentul bronhiolar este *DME* cu valori între 25–75 % CV (vezi și pag. 764).

Pneumotahograma, în aceste circumstanțe, este modificată:

— în accesul de astm bronhic (fig. 43.26), inspirația în formă de cupolă alternează cu expirația ale căror curbe urcă rapid pînă la viteza maximă, după care urmează o fază de scădere rapidă și apoi una de scădere mai lentă a vitezei, așa încît curba se apropie de linia zero. Geneza acestui traseu „ascuțit-convex" (Hochrein) în expirație se explică prin obstrucția generalizată a bronhiilor, hiperinflația alveolară și poziția inspiratorie maximală a toracelui, care oferă posibilități de utilizare a forțelor active și pasive ale expirației, la începutul ei, ceea ce explică creșterea rapidă a curbei vitezei și culminarea ei precoce. Urmează apoi expulzarea laborioasă a aerului prin arborele bonhic obstruat. În condiții defavorabile de criză a forțelor expiratorii apare, și pe pneumotahogramă, o curbă lungă și cu viteză mică. Raportul dintre durata expirației și cea a inspirației tinde către doi (în mod normal = 1);

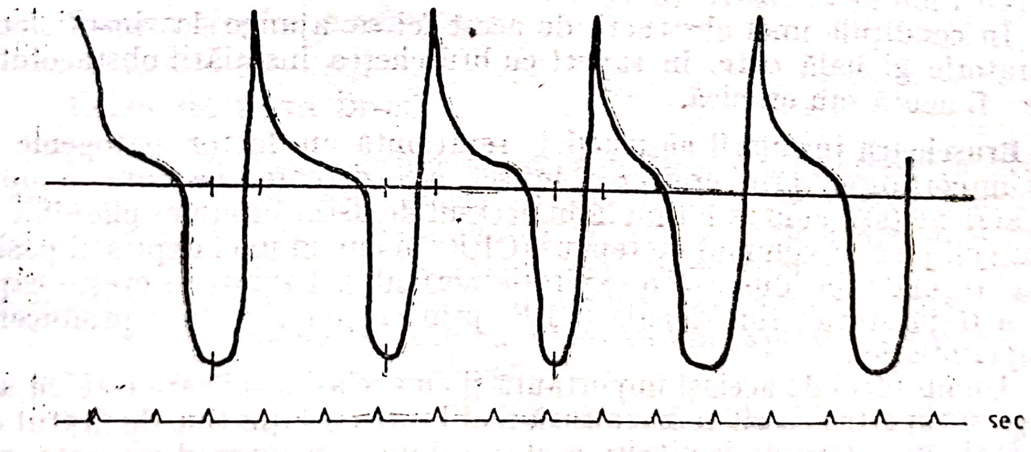


Fig. 43.26. — Pneumotahograma în astmul bronhic.

— în bronhita difuză, curba pneumotahografică (fig. 43.27) seamănă cu cea a astmului bronhic, însă forma ascuțit-convexă din expirație este mai puțin exprimată și vitezele maxime nu sînt normal ridicate; raportul dintre durata expirației și cea a inspirației este mărit, fără să atingă valorile din astm. Atunci cînd obstrucțiile bronhice se limitează la un teritoriu restrîns (bronhitele zonale, stenoze bronhice) nu apar modificări pneumotahografice.

Scăderea VEMS sub 80 %, mai exact pînă la 60 % din valoarea lui normală, indică obstrucție ușoară; între 60 și 40 % obstrucție medie; sub 40 % indică obstrucție gravă.

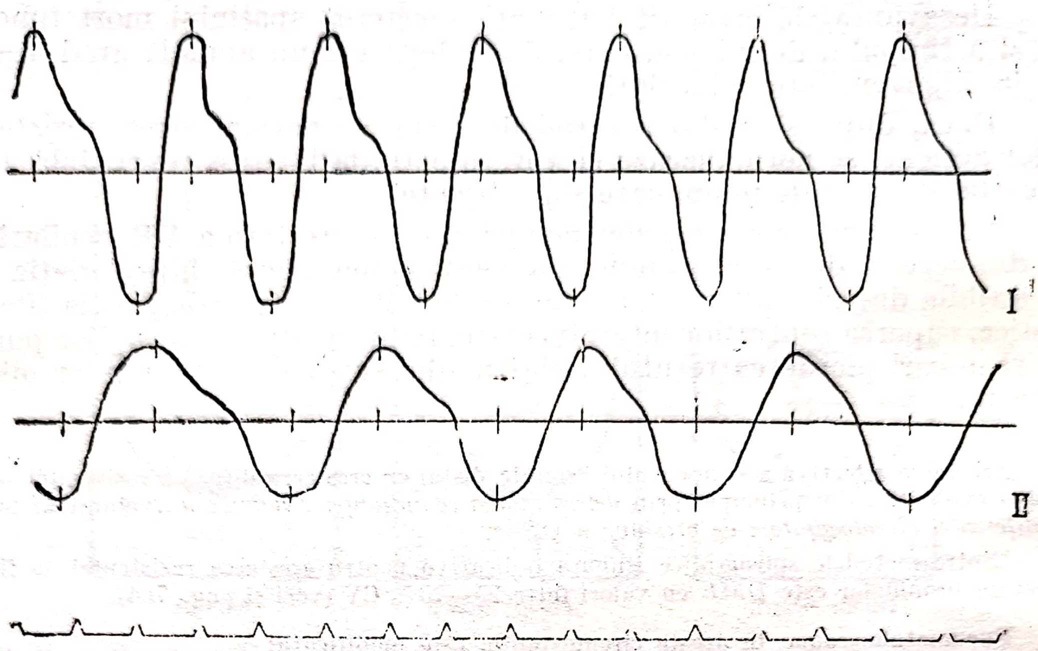


Fig. 43.27. — Pneumotahograma în bronhită. I = în cursul unui proces acut; II = într-o perioadă de remisiune.

Gradul obstrucţiei are importanţă, nu numai pentru obstacolele laringotraheale ci şi pentru cele bronhiolare difuze. Deşi nu ridică probleme patogenice speciale, acest factor trebuie menţionat, avînd relaţii directe cu gravitatea tulburărilor.

Pentru determinarea gradului de obstrucţie se foloseşte şi debitul (l/minut) la mijlocul (50%) expiraţiei forţate (DME = 400—600 l/minut); sub 100 l/minut = obstrucţie severă.

În condiţiile unei obstrucţii de acest fel se ajunge la insuficienţă respiratorie globală care, în raport cu bruscheţea instalării obstacolului, poate fi acută sau cronică.

Bruscheţea instalării obstrucţiei reprezintă un factor patogenic de mare importanţă; prin creşterea bruscă a rezistenţei pe care o opun căile aeriene (aşa cum se întîmplă în accesul de astm bronhic) plămînii nu se pot goli pînă la volumul de repaus (CRF) în cursul unei expiraţii pasive de trei secunde (cît durează o expiraţie normală). Urmarea: creşte capacitatea respiratorie funcţională (CRF) prin creşterea VR (şi producerea de hiperinflaţie).

Un obstacol de aceiaşi importanţă şi cu aceiaşi localizare este cu atît mai greu suportat cu cît se instalează mai brusc; relaţia ţine de faptul că, în funcţie de viteza de instituire a obstacolului, organismul reuşeşte, sau nu, să-şi mobilizeze rezervele sale compensatorii.

Acest fapt este strîns legat, şi în parte condiţionat, de cealaltă consecinţă a bruscheţei instalării obstacolului şi anume dereglarea dinamicii cutiei toracice. Particularităţile modificării conţinutului gazos al sîngelui în aceste împrejurări — scăderea presiunii parţiale a bioxidului de carbon — realizează condiţii ideale de suprasolicitare a centrului respirator.

Deci, instalarea rapidă a unui obstacol limitează posibilităţile de compensare nu numai prin faptul că nu permite desfăşurarea normală a tuturor mecanismelor compensatorii, dar şi prin aceea că însăşi aparatul central care coordonează intrarea în funcţie a acestor mecanisme este antrenat rapid în sfera tulburărilor. Acestea, odată apărute, reprezintă un factor de agravare a dificultăţilor funcţionale. Se instalează un lanţ vicios de procese ce se autoîntreţin, constituind suportul agravării rapide şi progresive a tulburărilor.

Existenţa unor tulburări generale ce ţin de natura bolii care provoacă obstacolul reprezintă încă un factor important în fiziopatologia insuficienţei respiratorii (toracopulmonare) prin procese patologice localizate la nivelul conductului aerian.

În cazul unui obstacol produs de o boală infecţioasă, dificultăţile ventilatorii sînt mult mai mari decît în împrejurările unui obstacol echivalent ca intensitate, dar neînsoţit de alte consecinţe generale. Aceasta în primul rînd datorită faptului că starea febrilă, intensificînd procesele metabolice, solicită o creştere a schimburilor gazoase; pe de altă parte, diferitele influenţe toxice caracteristice bolii pot afecta funcţia sistemului nervos, a aparatului circulator etc.

Rolul deosebit de important al reactivităţii este perfect ilustrat de caracterul tulburărilor respiratorii ce apar la copii, consecutiv obstrucţiilor realizate de corpi străini pătrunşi accidental în căile aeriene. În aceste împrejurimi se instalează un tablou grav de insuficienţă respiratorie acută, globală, cu fenomene asfixice intense, de regulă disproporţionate în raport cu importanţa obstacolului realizat de corpul străin. Este indiscutabil că în acest caz gravitatea tulburărilor nu se datoreşte obstacolului mecanic, ci dereglării brutale a respiraţiei, prin iritarea bruscă şi intensă a receptorilor din căile aeriene superioare la un organism caracterizat printr-o mare labilitate funcţonală a sistemului nervos.

Forme clinice particulare

Criza de astm bronhic

Accesul de astm bronhic se caracterizează prin creşterea bruscă a rezistenţei căilor aeriene, printr-un spasm al musculaturii bronhiolare, prin edem al mucoasei bronhice şi adesea prin prezenţa unor secreţii mucoase. În cursul accesului rezistenţa este creascută de 5–15 ori faţă de valoarea normală, iar în intervalul dintre crize ea poate persista crescută de 2–3 ori. Rezistenţa este crescută mai ales în expiraţie şi poate fi adusă la valorile normale prin tratament.

Patogenie. În generarea crizei de astm bronhic se descriu două mecanisme principale (fig. 43.28); alergic (imun) şi nonalergic (nonimun); cel din urmă cu mai multe componente reflexogene.

Mecanismul alergic. Pe fond atopic, acţiunea alergenului stimulează eliberarea de IgE, degranularea mastocitelor şi eliberarea de mediatori anafilactici (histamina, serotonina, SRS-A, PAF, prostaglandine). Se produce, astfel, bronhoconstricţie (vezi vol. II, pag. 229, 237).

De reţinut că histamina în doze sublimiare, sensibilizînd receptorii specifici (*irritant receptors*), ar avea capacitatea de a induce o stare de alergie latentă (sublinică) care ar explica declanşarea nespecifică a simptomelor caracteristice crizei de astm. Ar fi vorba de un mecanism important, dat fiind că majoritatea polenurilor (datorită dimensiunilor lor) nu ating căile respiratorii profunde (bronhiolele terminale). În aceste condiții, reacțiile astmatice generalizate (spasm bronhiolar) la acțiunea pneumalergenelor (polenurilor) ar putea fi induse, cel puțin parțial, prin reflex vagal. Înseamnă că prin mecanism nespecific o alergie latentă la polen s-ar putea transforma în astm manifest generalizat (criză de astm).

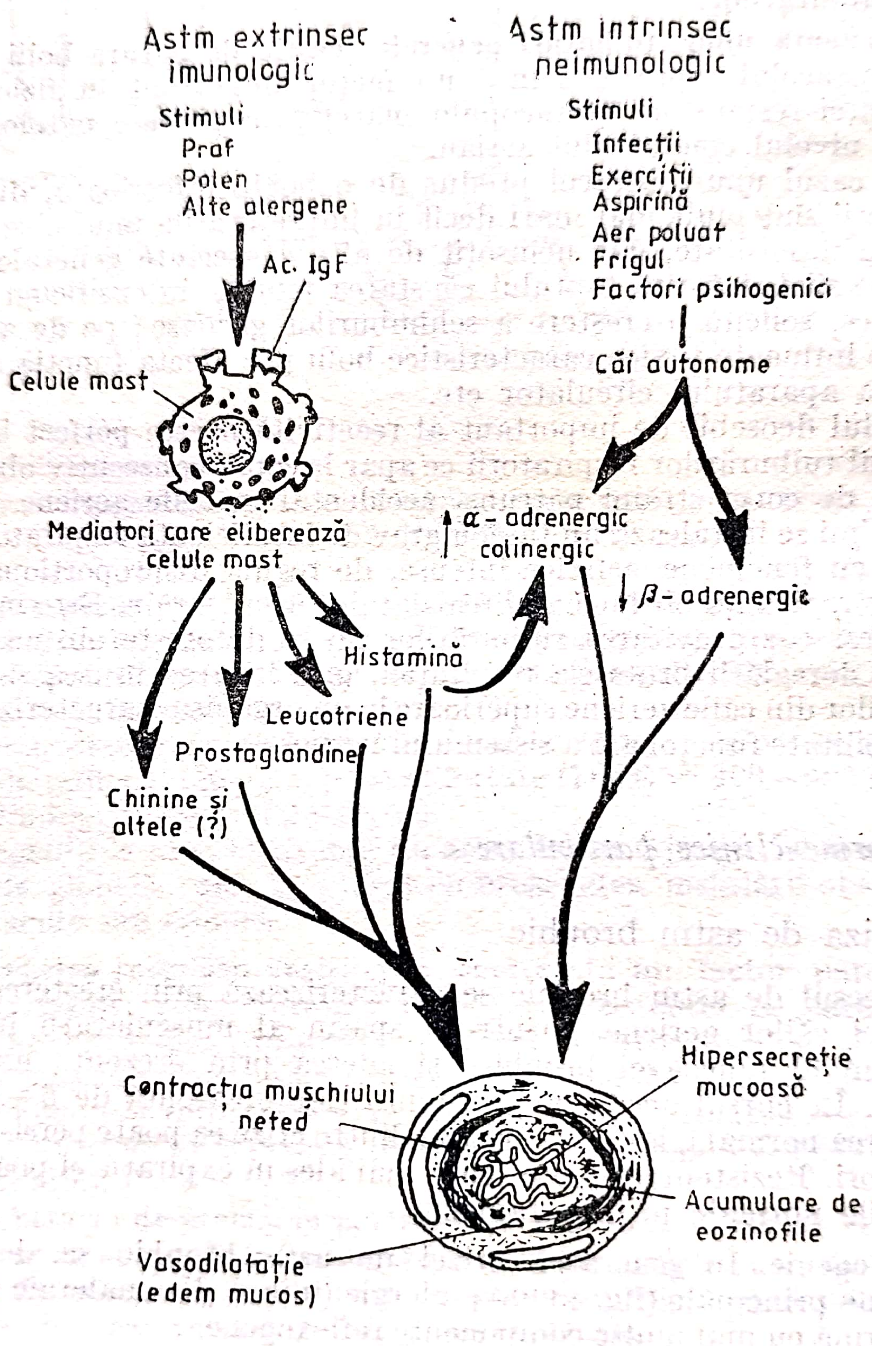

Astm extrinsec imunologic
Stimuli
Praf
Polen
Alte alergene
Ac. IgF
Celule mast
Mediatori care eliberează celule mast
Histamină
Leucotriene
Prostaglandine
Chinine și altele (?)
Astm intrinsec neimunologic
Stimuli
Infecții
Exerciții
Aspirină
Aer poluat
Frigul
Factori psihogenici
Căi autonome
↑ α - adrenergic colinergic
↓ β - adrenergic
Contracția mușchiului neted
Hipersecreție mucoasă
Acumulare de eozinofile
Vasodilatație (edem mucos)

Fig. 43.28. — Căile propuse pentru eventuala explicație a patogenezei astmului extrinsec și intrinsec.

Mecanismele nonimune sînt reflexe și infecțioase.

Mecanismul vagal. Stimularea receptorilor *(irritant receptors)* din căile aeriene superioare stimulează aferențe vagale și nucleul central al vagului. Efectele vagale prin acetilcolină ar „sensibiliza" capacitatea de eliberare a mediatorilor anafilactici de către mastocite. Pe acest fond, o singură excitație vagală ar deveni capabilă să declanșeze criza de astm bronhic.

Mecanismul infecțios. Un/o virus/bacterie poate produce inflamație cu aglomerare de PMN neutrofile și eliberarea de enzime lizozomale (proteaze), urmate de activarea sistemului kininic. Bradikinina ar sensibiliza receptorii sensitivi. Aceștia ar reacționa atît la stimuli nespecifici (fum, praf) cît și la histamină. Se presupune că simultan, atît virusurile / bacteriile și metaboliții lor cît și proteazele lizozomale ar ridica capacitatea de liberare *(releasability)* a mastocitelor la excitațiile vagale.

La copil, în patogenia astmului ar mai interveni : lipsa relativă (sau absolută) de IgA ; un sistem imunitar permanent solicitat de pătrunderea continuă de noi antigene din ambianță ; dispariția rapidă, după naștere, a anticorpilor naturali ; adesea hipertrofia aparatului limfatic (de exemplu a amigdalelor).

Rezultă că funcția de pivot în patogenia crizei de astm este deținută de procesul de degranulare mastocitară, cu eliberarea mediatorilor chimici. Efectul acestora este triplu : spasm bronhiolic, edem al mucoasei, secreție de mucus vîscos și aderent. Aceste trei elemente intervin în proporții variabile, dar par să coexiste întotdeauna (adrenalina sau alte simpaticomimetice care, pe lîngă bronhodilatație, reduc și congestia mucoasei, au un efect terapeutic mai bun decît atropina care lizează numai spasmul.

Triada menționată îngustează foarte mult lumenul bronhiolelor. Prin lumenul astfel îngustat aerul trece extrem de greu. Din această cauză inspirația și expirația se fac cu efort : efortul este mult mai mare în expirație, deoarece, pe de o parte, musculatura inspiratorie este mult mai puternică decît cea expiratorie, iar, pe de altă parte, există o tendință naturală a bronhiolelor de a se dilata pasiv, prin tracțiune, în inspirație și de a se îngusta în expirație. Din aceste cauze, în criza de astm bronhic expirația este mult mai prelungită și mai dificilă, iar pauzele respiratorii dispar.

Clinic, astmul bronhic se caracterizează prin crize paroxistice de dispnee expiratorie ce se însoțesc de o senzație pronunțată de opresiune toracică, lipsă de aer, sufocare și cianoză (uneori foarte accentuată). Crizele apar brusc și se termină de asemenea brusc, printr-o tuse supărătoare, cu eliminarea unei spute mucoase, vîscoase și aderente, bogate în eozinofile.

Manifestările caracteristice ale crizei de astm sînt consecința hipoventilației alveolare globale, ce alterează caracteristic compoziția aerului alveolar și condiționează tulburările corespunzătoare de schimb gazos prin membrana alveolocapilară. Întregul ansamblu de consecințe umorale, metabolice, nervoase și clinice sînt verigi ale unui lanț patogenic ce își au originea în această alterare bruscă și importantă a ventilației alveolare.

Modificarea compoziției aerului alveolar are ca urmare insuficienta saturare cu oxigen a sîngelui arterial (hipoxemie) și acumularea de bioxid de carbon (acidoză gazoasă) cu modificarea rezervei alcaline și creșterea acidității urinare.

Scăderea oxigenului și acumularea bioxidului de carbon (hipercapnia) — stimulenți puternici ai ventilației — constituie suportul manifestărilor obiective și subiective de tip asfixic ce caracterizează accesul.

Datorită instalării bruște a obstacolului bronhiolic difuz, rezistența în căile respiratorii crește foarte mult (de 10—15 ori și chiar mai mult), iar travaliul respirator crește și el în măsură corespunzătoare, fapt ce este foarte clar evidențiat cu ajutorul unor investigații corespunzătoare.

În timpul mişcărilor respiratorii laborioase, la care participă şi musculatura respiratorie accesorie (poziţia în ortopnee a pacientului), se produc oscilaţii mari ale presiunii intratoracice; în inspiraţie presiunea intratoracică este mult scăzută, iar în expiraţie creşte mult, îngreunînd întoarcerea venoasă. Aceste oscilaţii ale presiunii intratoracice au repercursiuni nefaste asupra circulaţiei.

Din cauza dificultăţii şi prelungirii fazei expiratorii (chiar şi la sfîrşitul expiraţiei plămînii rămîn într-o stare de distensie accentuată), volumul aerului rezidual creşte mult. În felul acesta se modifică ansamblul capacităţii vitale. Datorită eforturilor maxime inspiratorii şi expiratorii, bolnavul nu mai dispune nici de obişnuitele rezerve de aer inspirator şi expirator (aer complimentar şi de rezervă). În cele din urmă, dificultăţile de dinamică pulmonară se restrîng şi asupra valorii aerului curent, care scade şi el mult, reducîndu-se astfel debitul ventilator.

Repetarea acceselor condiţionează în timp tulburări distrofice întinse (cuşcă toracică, bronhii, parenchim, vase pulmonare) care determină consecutiv instalarea unei bronhite cronice cu emfizem şi ulterior insuficienţă cardiacă dreaptă.

Alte condiţii clinice dispneizante

Prin mecanisme mai mult sau mai puţin apropiate se realizează obstacole bronhiolice difuze de amploare variabilă şi, consecutiv, crize de dispnee respiratorie paroxistică de intensitate corespunzătoare.

Aceste stări „astmatoforme" sînt de origine diferită. Ele se pot produce în bronhita cronică, în emfizemul obstructiv, în unele infecţii pulmonare (aşa-numitul astm infecţios cronic sau recidivant), în plămînul congestiv sau de stază de diverse etiopatogenii (ca de exemplu, astmul cardiac), în dispneele funcţionale de origine endogenă (în astmul psihogen sau nervroza respiratorie) etc.

Tuturor acestor stări le este comun, din punct de vedere patogenic, un grad variabil de obstacole la nivelul bronhiolelor şi o creştere corespunzătoare a travaliului respirator, iar din punct de vedere clinic crizele de dispnee.

Natura obstacolului bronhiolic diferă după caz, în sensul că unul sau altul din cele trei elemente patogenice (spasm, edem, secreţie) intervin predominant, izolat sau în asociaţie variată cu ceilalţi.

Din cele de mai sus decurg două consecinţe: a) necesitatea diferenţierii lor în practică, deoarece conduita terapeutică diferă; b) deosebirile de intensitate ale obstacolului bronhiolic determină şi consecinţe funcţionale variate: cel mai adesea, deşi rezistenţa în căi şi travaliul respirator sînt crescute, compoziţia gazoasă a sîngelui rămîne nemodificată sau foarte puţin alterată, ca rezultat al intensificării compensatorii a activităţii ventilatorii.

De reţinut că *inhalarea de iritanţi* (pulberi, gaze, vapori) produce bronhoconstricţia reflexă, prin exercitarea receptorilor subepiteliali din căile aeriene subglotice, responsabili şi de declanşarea tusei (calea aferentă şi eferentă a reflexului este nervul vag).

Iritanţii produc bronhoconstricţie, chiar în concentraţii sublimiare, adică în concentraţii care nu declanşează reflexul de tuse.

La inhalarea *fumului provenit de la o singură țigară*, rezistența căilor aeriene crește de 2—3 ori la fumători și persistă 20—30 minute, fără a se însoți de dispnee (care apare numai la creșteri de 4—5 ori a rezistenței căilor aeriene).

La persoanele cu hiperreactivitate bronhică, *crizele bronhospastice la efort* sînt declanșate probabil prin excitarea acelorași receptori de către curentul de aer puternic de hiperventilație.

Bronhoconstricția, inclusiv cea declanșată de *inhalarea aerului rece*, poate fi prevenită prin administrarea de atropină.

Bronhoconstricția poate fi declanșată și prin scăderea PaO_2 (prin stimularea chemoreceptorilor periferici), sau prin creșterea $PaCO_2$ (prin stimularea chemoreceptorilor centrali, bulbari).

Fiziopatologia forțelor elastice de origine pleurală. Fiziopatologia cuplului plămîn-pleură-cutie toracică

Procesele patologice pleurale (tabelul 43.XVII) intervin frecvent în geneza tulburărilor de ventilație; ele reprezintă o cauză importantă de hipoxie.

Tabelul 43.XVII

Leziuni ale pleurei

I. Leziunile inflamatorii ale pleurei
    exsudări lichidiene și celulare (mezotelii, macroface. limfocite)
    aderențe între pleura viscerală și cea parietală
II. Pneumotorax
III. Metastazarea intrapulmonară a neoplaziilor peretelui toracic, a glandelor mamare

Mecanismul tulburărilor ventilatorii diferă după natura procesului patologic pleural (pneumotorax, pleurezie, simfize pleurale), după importanța acestuia, după modul său de instalare. Aceste mecanisme pot fi grupate în:

— reducerea mobilității parenchimului pulmonar și a suprafeței de schimb gazos concomitent cu anumite modificări de irigație pulmonară, consecutive modificărilor de presiune intrapleurală;

— modificări de dinamică toracică, ca urmare a excitațiilor nociceptive pornite de la nivelul pleurei, uneori o simplă puncție pleurală (toracenteză) poate fi urmată imediat de colaps, adesea cu sfîrșit letal. Este vorba de așa numitul șoc pleural, determinat probabil de un reflex pleural vagal care produce bradicardie și hipotensiune asemănătoare celei declanșate de reflexele sinocarotidiene. Acest mecanism fiziopatologic nu aparține fiziopatologiei forțelor elastice ale cuplului plămîn-pleură, ci fiziopatologiei reglării respirației.

Mecanisme fiziopatologice

Modificări ale cuplului plămîn—pleură apar prin două mecanisme:

— colaborarea plămînului prin creșterea presiunii intrapleurale, care devine pozitivă;

— acumularea de substanțe, de obicei lichide, în spațiul interpleural, cu modificări de mecanică a mediastinului.

În cazul deplasărilor mediastinului, aşa cum se întîmplă în revărsatele pleurale mari sau în pneumotoraxul cu supapă, pe lîngă reducerea rezervelor ventilatorii ale pulmonului indemn, se produc şi tulburări circulatorii prin compresiune asupra cordului şi vaselor mari. În felul acesta se poate realiza tabloul unei hipoxii severe avînd mecanism combinat — prin viciu de aport şi de transport a gazelor respiratorii.

Prin colabarea pulmonului aerul este expulzat din alveole, iar volumul şi capacitatea pulmonară scad în mod corespunzător.

În mod obişnuit, compensarea se realizează prin creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii, care pun în valoare tocmai rezervele ventilatorii ale pulmonului indemn.

Datorită faptului că volumul rezidual scade mai mult decît capacitatea vitală, raportul de diluţie se ameliorează (scade), ceea ce, uşurînd menţinerea unei compoziţii adecvate a aerului alveolar, explică lipsa de tulburări importante de oxigenare sanguină în condiţii de repaus.

Deşi pulmonul de partea bolnavă este complet colabat, irigaţia funcţională persistă într-o măsură corespunzătoare gradului de distensie şi mobilitate a parenchimului. În aceste condiţii de regulă se realizează un decalaj între ventilaţie şi perfuzie în favoarea perfuziei, sîngele irigînd un teritoriu neventilat. Este vorba de circumstanţe care se caracterizează printr-un grad variabil de suboxigenare sanguină.

Dacă pulmonul de partea bolnavă este mult timp colabat, schimburile gazoase pot fi afectate chiar după restabilirea mobilităţii şi deci a ventilaţiei. Explicaţii : colabarea prelungită, reducînd patul capilar pulmonar, limitează în alt mod schimburile de gaze. Mai exact, şi în aceste împrejurări se produce un decalaj între ventilaţie şi perfuzie, dar în favoarea ventilaţiei : irigaţia este insuficientă în raport cu ventilaţia teritoriului respectiv. Această situaţie nu generează hipoxemie, însă, mărind spaţiul mort, limitează rezervele funcţionale respiratorii. Consecinţa : activitate ventilatorie neeconomică, cu risipă de energie.

În condiţii de efort, tulburarea care apare se datoreşte nu atît viciului de ventilaţie, cît incapacităţii patului vascular al pulmonului indemn de a asigura condiţii normale de circulaţie, unui volum suplimentar de sînge derivat din pulmonul colabat. Ca urmare a creşterii cantităţii de sînge ce trece prin patul vascular al pulmonului indemn, creşte viteza de circulaţie, deci este scurtat timpul de contact al sîngelui cu aerul alveolar ; creşterea vitezei de circulaţie realizează condiţii de tulburare a difuziunii, care se traduce prin hipooxigenarea sîngelui arterial.

Dacă colabarea plămînului afectat nu este totală, circulaţia nu este complet derivată spre pulmonul indemn, iar timpul de circulaţie în pulmonul celălalt poate să scadă dar nu sub limita critică. În aceste împrejurări, se face resimţit faptul că sîngele ce perfuzează pulmonul incomplet colabat, deci hipoventilat, ajunge în atriul stîng suboxigenat. Deşi mecanismul este diferit, în ambele cazuri consecinţa este aceiaşi : sîngele prezintă caracteristicile insuficienţei respiratorii parţiale, respectiv hipoxemie fără modificări importante ale conţinutului de CO_2.

Dacă mediastinul nu este bine fixat, procesul patologic pleural poate afecta în oarecare măsură pulmonul contralateral, prin deplasarea mediastinului spre partea sănătoasă. Urmarea afectării pulmonului contralateral : capacitatea totală se reduce, mai ales pe seama scăderii aerului rezidual și, într-o anumită măsură, și pe seama scăderii capacității vitale. Ori posibilitățile compensatorii depind tocmai de măsura în care sînt afectate rezervele ventilatorii.

Forme clinice de colaborare. Pneumotoraxul

Pneumotoraxul se caracterizează prin pătrunderea „spontană", accidentală sau terapeutică de aer în cavitatea pleurală. Se descriu următoarele forme de pneumotorax: spontan (primar sau idiopatic și secundar), închis (benign), deschis (accidental) și cu supapă (sufocant).

În multe privințe consecințele ventilatorii ale acestor forme de pneumotorax pot servi ca model și pentru înțelegerea fiziopatologiei disfuncțiilor ventilatorii produse de hidrotorax și hemotorax.

Pneumotoraxul spontan

Prin constituirea sa rapidă și completă este sufocant, realizînd în cîteva minute un tablou clinic de maximă gravitate; tabloul poate fi ameliorat prin decompresiune pleurală urgentă. Această formă de pneumotorax se caracterizează prin prezența unei colecții de aer în cavitatea pleurală, apărută independent de orice traumatism (pneumotorax traumatic) sau fără a fi fost introdus intenționat în cavitatea pleurală (pneumotorax artificial sau terapeutic).

Cauze. El este consecința unor anomalii pleuropulmonare necunoscute (pneumotorax „spontan", primar sau idiopatic) sau cunoscute, acute sau cronice (pneumotorax secundar unor boli specifice preexistente) (tabelul 43.XVIII.) Cauza cea mai frecventă a pneumotoraxului primar este ruperea unei vezicule de emfizem situată sub pleura viscerală.

Tabelul 43.XVIII

Cauze de pneumotorax secundar

Emfizemul pulmonar
Astmul bronhic
Bronhita acută și cronică
Tuberculoza pulmonară
Abcesul pulmonar (perforat în cavitatea pleurală)
Pneumocobioză
Sarcoidoză în stadiul III
Pneumonii bacteriene
Cancer bronhic
Sindrom Marfan
Fibroză chistică

Forme clinice. *Pneumotoraxul închis* * este benign, asimptomatic sau cu simptomatologie redusă și, cel mai frecvent, rapid regresiv. Spațiul intrapleural conține aer dar comunicarea cavității pleurale cu ambianța se obliterează după ce a parcurs pătrunderea aerului în cavitatea pleurală, normal virtuală.

Pneumotoraxul este *deschis* dacă comunicarea cu ambianța nu se obliterează, permițînd în inspirație pătrunderea aerului în cavitatea pleurală și expulzarea lui în expirație. Atît manifestările clinice pe care le produce cît și fiziopatologia lor depind de dimensiunile orificiului care permite în inspirație pătrunderea aerului în cavitatea pleurală și în expirație expulzarea lui cît, și de rigiditatea, respectiv elasticitatea (flexibilitatea) medistinului care separă cei doi plămîni.

---

* În cursul unei respirații liniștite presiunea negativă intrapleurală variază între 6 mmHg (inspirație) și 30 mmHg (expirație). Din cauza acestui „joc" de presiune, bronhiile se dilată activ în inspirație și se îngustează pasiv în expirație; îngustarea este maximă cînd plămînul se află colabat prin pneumotorax.

1. Dacă mediastenul este rigid (inflexibil) datorită unor afecțiuni anterioare, influențele asupra pulmonului sînt reduse sau nule.

2. De regulă mediastinul este elastic. Deși opune o rezistență redusă, mediastinul este deplasat spre plămînul controlateral de către coloana de aer, care, în inspirație, pătrunde în cavitatea pleurală deschisă. El își revine la poziția inițială cînd aerul este evacuat în expirație din cavitatea pleurală. Aceasta înseamnă că în pneumotoraxul deschis, aerul din cavitatea pleurală pendulează simultan cu fazele respirației (aer pendular), făcînd să penduleze și mediastinul atunci cînd nu este suficient de fix. Aceste oscilații au consecințe defavorabile, atît asupra ventilației cît și asupra cordului și vaselor mari din mediastin, respectiv asupra circulației.

3. Dacă suprafața pleurală din partea orificiului este aderentă la peretele toracic (menținînd astfel și pulmonul aderent), pătrunderea aerului în cavitatea pleurală nu se produce sau se produce pe o suprafață redusă. Este vorba de un pneumotorax circumscris care afectează numai parțial și limitat plămînul de partea bolnavă.

4. Dacă deschiderea este mare, mediastinul, care se comportă ca un perete elastic (interpus între cei doi plămîni), este de regulă atras de partea sănătoasă; cavitatea pleurală și plămînul de partea sănătoasă, deși protejat, suferă și el expunerile exercitate de deplasarea mediastinului, în ciuda faptului că sînt complet sau aproape complet separate de partea bolnavă. În aceste condiții, pe de o parte, aerul pătrunde, în inspirație, în cavitatea pleurală deschisă, iar plămînul se retractă grație proprietăților sale elastice. Ca urmare aerul de rezervă și cel rezidual se elimină și plămînul de partea bolnavă ajunge în stare de colaps (se colabează).

Pe de altă parte, amplitudinea mișcărilor respiratorii crește compensator, contribuind la menținerea negativă a presiunii pleurale de partea sănătoasă, în pofida deschiderii pleurale, de gradul de mobilitate a mediastinului și de dimensiunea rezervelor ventilatorii ale bolnavului.

5. Dacă orificiul este foarte mare, adică atît de mare încît nici în inspirație toracele, chiar dacă este extins la maximum, nu mai poate expanda suficient plămînul pentru a menține aerul curent la valori normale, CV, în prealabil redusă de o altă afecțiune, face imposibilă supraviețuirea. Explicația: orificiul este atît de mare, încît nu poate fi compensat nici de o CV normală sau chiar crescută.

În rezumat se pot sintetiza următoarele:

— în pneumotoraxul deschis, de cele mai multe ori, prin deplasarea mediastinului, sînt afectați ambii plămîni;

— dacă orificiul este mic, presiunea intrapleurală este scăzută iar efectul ei se exercită aproape egal asupra ambilor plămîni;

— gravitatea pneumotoraxului deschis este în funcție de dimensiunea orificiului, care permite pătrunderea aerului în cavitatea pleurală;

— chiar un orificiu foarte mic poate avea uneori consecințe letale la indivizi a căror CV este doar puțin diferită de volumul aerului curent. Aceasta înseamnă că mărimea orificiului compatibilă cu viața este în relație directă cu CV preexistentă a bolnavului;

— cînd există deschideri mari ale cavității pleurale, mediastinul este de regulă atras de partea sănătoasă, astfel încît modificările presiunii pulmonare se transmit în parte și acesteia. Creșterea compensatorie a amplitudinilor respiratorii contribuie la menținerea presiunii negative pleurale în partea sănătoasă, în pofida deschiderii pleurale existente;

— intensitatea tulburărilor ventilatorii depinde, alături de gradul mobilității mediastinului, și de mărimea rezervelor ventilatorii;

— reducerea presiunii intrapleurale „negative", determinate de pneumotoraxul deschis, tinde să împiedice umplerea inimii, producînd staza în sectorul venos;

— pneumotoraxul deschis se însoțește de pierderea de căldură.

Fiziopatologia neurogenă a ventilației

Disfuncțiile ventilatorii de origină neurogenă sînt generate de tulburări lezionare sau funcționale ale SN, aparatul toraco-pulmonar fiind indemn.

Se descriu două categorii de modificări ale dinamicii respiratorii de origină neurogenă, pe de o parte, de frecvență și amplitdine și, pe de altă parte, de ritm; împărțirea este justificată nu numai de gravitatea diferită a consecințelor celor două categorii de tulburări, ci și de deosebirile mecanismului lor de producere.

Ritmul respirator este reglat de activitatea unor structuri neuronale localizate în etajul bulbo-pontin al SNC. Aici se află centrii respiratori, filogenetic mai vechi, cu o labilitate funcțională redusă și cu o mare rezistență la acțiunea influențelor patogene dereglante.

Debitul ventilator (prin modificări de frecvență și amplitudine) este reglat de structuri neuronale mai recente din punct de vedere filogenetic, localizate în etajele superioare ale SNC, mai labile și, prin aceasta, cu o mare valoare adaptativă, dar și mult mai vulnerabile la acțiunea influențelor patogene dereglante din ambianță.

Cauzele disfuncțiilor ventilatorii de origine neurogenă, sînt funcționale și lezionale. Ele se referă la:

— scăderea irigației centrilor respiratori din formația reticulară a trunchiului cerebral, probabil prin encefalită;

— leziuni ale SNC de natură inflamatorie, vasculară, tumorală, traumatică (traumatisme craniocerebrale, accidente cerebrovasculare).

Tulburările ritmului respirator

Aceste tulburări au consecințe grave pentru ventilație: mișcările respiratorii, pierzîndu-și regularitatea succesiunii lor în timp, devin incapabile să asigure utilizarea normală a capacității ventilatorii disponibile Ca urmare, ventilația nu mai reușește să mențină constanța compoziției aerului alveolar.

Centrii bulbopontini de autoreglare a ritmului respirator reprezintă ultima rezervă a sistemului de coordonare a activității aparatului toraco-pulmonar și ultimul movens al aparatului central de reglare a respirației: tulburarea lor este expresia falimentului activității respirației externe și caracterizează stări de maximă gravitate pentru organism.

Ele subliniază gravitatea tulburărilor de ritm ale respirației externe incapabilă de a mai asigura o aprovizionare constantă cu O_2, necesar activității vitale elementare a țesuturilor.

O asemenea tulburare, odată instalată, se autoîntreține și se agravează, printr-un cerc vicios condiționat de faptul că țesutul nervos, cel mai sensibil la hipoxie, își adîncește tulburările pe măsura înrăutățirii aprovizionării sale cu oxigen, iar tulburările neurocentrale, astfel potențate, agravează dereglarea respiratorie.

Dereglarea generează ceea ce în mod curent se numesc *aritmii respiratorii* sau „respirațiile periodice" (fig. 43.29).

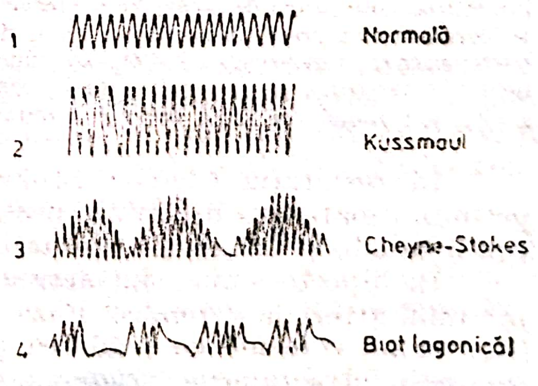


Fig. 43.29. — Spirogramele diferitelor tipuri de respirație.

Respirația Cheyne-Stokes

Este tipul comun și cel frecvent. În acest tip de aritmie, mișcările respiratorii cresc, și, alternativ, descresc treptat; între creștere și descreștere se intercalează perioade de apnee. Mai exact, în perioada de instalare a aritmiei, mișcările respiratorii sînt lente și de amplitudine redusă; apoi frecvența lor crește pînă la un maximum, după care scade treptat și încetează pentru aproximativ 30 secunde, după care ciclul se reia.

Acest tip de respirație se întîlnește și la oamenii normali care trăiesc la mari altitudini, uneori la noul născut normal, în timpul somnului fiziologic la adultul normal.

În clinică, respirația Cheyne-Stokes cu prognostic grav, se întîlnește frecvent în ateroscleroză, insuficiență cardiacă și renală (în stadiul uremic), în astmul bronhic și în hipertensiunea intracraniană, în pneumoniile grave, în intoxicațiile cu morfină și cloralhidrat sau după administrarea de anestezice generale. Ea poate să apară, rar, și după o perioadă de respirație forțată. Cel mai frecvent, respirația Cheyne-Stokes este consecința depresiunii (probabil și a leziunii) centrilor respiratori bulbopontini (care asigură automatismul fundamental inspir-expir) produsă de hipoxie; după apariție, respirația Cheyne-Stokes poate fi amendată prin inhalarea de O_2.

Mecanism fiziopatologic. În toate circumstanțele enumerate, centrii respiratori sînt deprimați prin lipsa de O_2; deprimarea generează mișcări respiratorii la început lente și superficiale, care măresc hipoxemia preexistentă. Cînd deprimarea atinge un anumit grad, la hipoxemie se adaugă hipercapnia, care, stimulînd centrii respiratori, cresc treptat frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii. În aceste condiții, oxigenarea sîngelui este ameliorată, iar hipercapnia scade, fie prin acțiunea directă a PaO_2 și $PaCO_2$ fie prin acțiune indirectă reflexă (chemoreflexă), declanșată de stimularea chemoreceptorilor de către PaO_2 și $PaCO_2$.

Urmează perioada de apnee și apoi o nouă creștere a hipoxemiei și hipercapniei (scad eliminările de CO_2). Hipercapnia facilitează reluarea respirațiilor și ciclul se repetă. Este demonstrat că în perioade de hipercapnie, datorită eliminărilor crescute de CO_2 prin hiperventilație, sînt reduse rezervele de bicarbonat care înlătură influența constantă pe care CO_2 o exercită în mod normal asupra centrilor respiratori.

În condiții obișnuite, organismul conservă o rezervă mare de CO_2 în plămîn și lichidul interstițial (sub formă de bicarbonat); rezerva este mobilizată, pe de o parte, contracarînd orice scădere bruscă a presiunii parțiale a PaO_2 din sîngele care irigă centrul respirator. Pe de altă parte, orice creștere bruscă a $PaCO_2$ este împiedicată prin tamponarea excesului de CO_2 de către lichidul interstițial, care, mobilizîndu-se, contracarează orice scădere bruscă a presiunii parțiale a CO_2 din sîngele ce irigă centrul respirator.

În respirația Cheyne Stokes reducerea rezervelor de bicarbonat permite ușoare modificări ale presiunii parțiale a gazelor, producînd fluctuații bruște și exagerate ale activității centrului respirator.

În hipertensiunea intracraniană se observă creșteri și coborîri ale presiunii arteriale sistemice. Faza hiperpneică a respirației Cheyne Stokes (fig. 44.35) coincide cu scăderea presiunii arteriale sistemice sub cea a presiunii intracraniene; scăderea, provoacă anemie acută a centrilor respiratori. Astfel este suprimată activitatea acestora și pentru o perioadă scurtă de timp, se instalează apnee. Aceasta favorizează acumularea de CO_2.

În cursul fazei de creștere a presiunii arterelor sistemice care depășesc presiunea intracraniană, sîngele irigă normal centrii respiratori.

Actualmente, se consideră că scăderea ușoară a stimulării chemoreceptorilor ca urmare a hipoventilației lor (ateroscleroză, insuficiența cardiacă) duce inițial la somn, care, alternînd cu starea de veghe, duc la apariția respirației periodice (Cheyne-Stokes) caracterizată prin creșteri și scăderi ale volumului curent, întrerupte de scurte perioade de apnee. Creșterile, alternînd cu scăderile VC, întrerupte de scurtele perioade de apnee, ar explica și hipoventilația alternînd cu hiperventilația alveolară.

În situația în care chemoreceptorii primesc cu întîrziere (de exemplu, 30s) sîngele arterial „de analizat”, hiperventilația persistă, $PaCO_2$ continuă să scadă și PaO_2 să crească, pînă în momentul sosirii sîngelui arterializat la chemorecepotri, cînd activitatea sistemului respirator diminuă (hipoventilație) sau se întrerupe chiar (apnee). Timp de încă 30s chemoreceptorii sînt scăldați în sînge lipsit de stimulent respirator și hipoventilația persistă; de abia cînd ajunge la chemoreceptori sînge cu PaO_2 scăzută și $PaCO_2$ crescută din cauza hipoventilației, reîncepe hiperventilația. Stimulentul (nivelul gazelor sanguine) oscilează și, în consecință, oscilează și rezultatul final (ventilația).

În orice caz, respirația Cheyne-Stokes recunoaște un determinism complex, rezultat din interacțiunea patologică a celor două tipuri de chemoreceptori: periferici (corpusculul carotidian și cel aortic), foarte sensibili într-un timp extrem de scurt, și cei centrali (bulbari), sensibili la modificările concentrației ionilor de H^+ și cu un timp de latență mai lung.

Respirația Biot

Este și ea periodică și apare în afecțiunile care interesează regiunea bulbară (de ex. în meningite). Acest tip de aritmie respiratorie se deosebește de cea de tip Cheyne-Stokes prin faptul că perioada apneică și cea hiperpneică a unui ciclu respirator încep și se termină brusc. Cele două faze ale respirației Biot (fig. 13.29) sînt deseori inegal distanțate, respirația avînd un ritm și o frecvență neregulată.

Tulburările de frecvență și amplitudine

Acestea sînt, spre deosebire de cele de ritm, mult mai puțin gravei ele putînd fi produse și voluntar. De cele mai multe ori creșterea frecvențe, este determinată de modificarea „de sus în jos” a excitabilității aparatului central de reglare a respirației: perturbarea excitabilității structurilor neuronale însoțită de creșterea labilității funcționale a SN.

Modificarea de excitabilitate se realizează prin influențe variate și explică în bună măsură participarea componentei respiratorii în foarte multe stări patologice (boli febrile, tulburări metabolice, stări toxice, tulburări circulatorii etc.).

Cele mai tipice și mai frecvente modificări ventilatorii de acest gen, sînt cele de origine nevrotică, emoțională și, în general, de origine psihogenă, deci prin dereglări primitive corticosubcorticale. De regulă, în împrejurări de acest fel se produce un sindrom de hiperventilaţie caracterizat prin creşterea frecvenţei, fără modificări de amplitudine sau chiar cu scăderea ei (respiraţii superficiale).

Elementul patologic în aceste cazuri, deşi nu duce la instalarea unei insuficienţe respiratorii, este reprezentat de hiperventilaţia spaţiului mort, care condiţionează o activitate respiratorie neeconomică. Este vorba de o hiperventilaţie nejustificată în raport cu necesităţile reale ale organismului, reprezentînd un lux pentru organism şi grevînd posibilităţile adaptative ale acestuia. Ea exprimă incapacitatea aparatului de reglare a respiraţiei de a dirija în mod eficace reacţiile în raport cu solicitările, ca o consecinţă a creşterii labilităţii funcţionale a neuronilor interesaţi in coordonarea acestor procese.

Există şi sindrom de hiperventilaţie caracterizat prin creşterea frecvenţei şi amplitudinii mişcărilor respiratorii; creşteri de acest fel se însoţesc de hipocapnie şi alcaloză respiratorie, generate de hiperventilaţia alveolară.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR DE DIFUZIUNE A GAZELOR RESPIRATORII

Tulburările de difuziune a gazelor respiratorii prin membrana alveolocapilară pot fi produse de împrejurări patologice variate, iar consecinţele pe care le determină sînt de asemenea, în oarecare măsură, diferite. În principiu trebuie deosebite următoarele modalităţi fundamentale de producere a tulburărilor de difuziune, după suportul anatomolezional care le generează:

— alungirea căii de difuziune (pneumonită, pneumonoză), prin leziuni ale membranei alveolare cu îngroşări ale acesteia sau cu interpoziţia unei membrane de lichid între epiteliul alveolar şi endoteliul capilar sau prin invadarea de ţesut conjunctiv sau neoplazic;
— scurtarea timpului de contact al sîngelui cu aerul alveolar; scurtarea este datorită creşterii marcate a vitezei de circulaţie a sîngelui consecutiv reducerii patului capital cu peste 50—60%;
— reducerea suprafeţei de difuziune.

În toate împrejurările, consecinţele sînt relativ asemănătoare: modificarea compoziţiei gazoase a sîngelui, caracterizată prin hipoxemie fără hipercapnie. Această caracteristică este rezultatul diferenţei de difuzibilitate între oxigen şi bioxid de carbon; diferenţa face ca obstacolul în calea difuziunii gazelor să fie resimţit aproape exclusiv de către oxigen.

Această caracteristică a modificării gazelor din sînge este valabilă mai ales în cazul al doilea. În primul caz, datorită complexităţii sale patogenice, este posibil ca ea să nu fie întotdeauna perfect respectată.

Rezervele mecanismului de transfer a O_2 sînt atît de mari încît, chiar la o scădere a Dp la numai 50—70% din valoarea normală, sîngele care părăseşte teritoriul alveolar este încă saturat în O_2.

În figura 43.30, B—F sînt expuse principalele stări patologice în care este diminuată Dp.

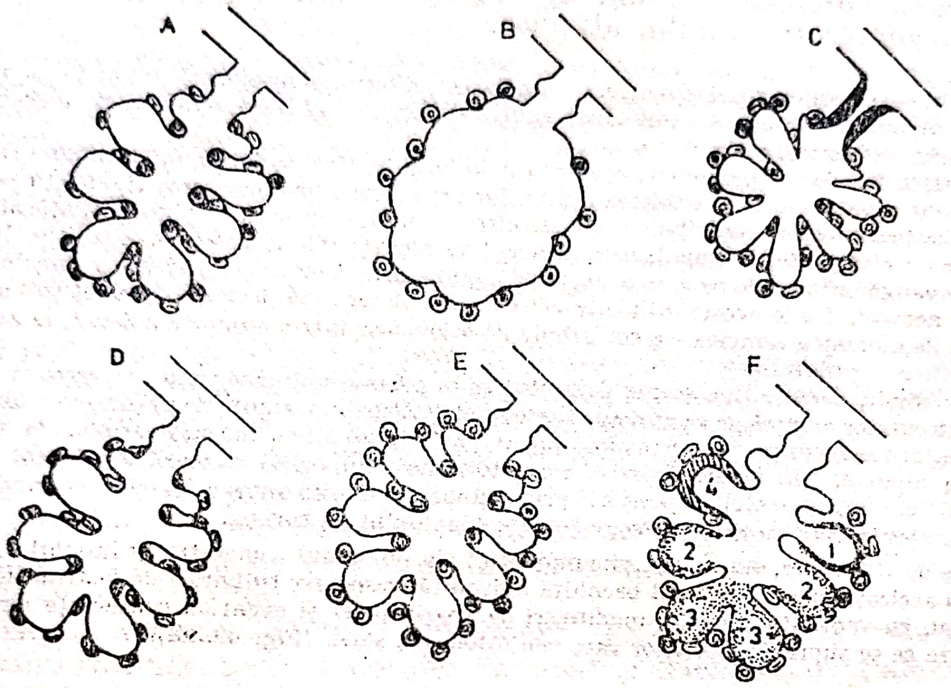


Fig. 43.30. Tulburări de difuziune alvelo-capilară. A = Dispoziția normală a alveolelor într-un sac alveolar (aproximativ 50 % din capilarele alveolare sînt deschise); B = enfizem: distrugerea septurilor alveolare și a aproximativ 50 % din capilarele alveolare; C = obstrucția bronhiolei cu reducerea suprafeței de difuziune; D = constricție arterială (capilare neperfuzate); E = deschiderea capilarelor de rezervă în efort; F = lungirea căii de difuziune prin diferite procese patologice (după Comroe, 1968).

Mecanisme fiziopatologice

Lungimea anormală a căii de difuziune

1. Epiteliul alveolar este depărtat de endoteliul capilar **printr-un lichid de edem interstițial.** Se realizează un așa numit bloc alveolocapilar, așa cum se întîmplă în fazele incipiente ale edemului pulmonar (de origine cardiacă stîngă sau toxică), în alveolitele alergice (fig. 43.30 F1). În fazele ceva mai avansate ale edemului pulmonar circular sau toxic (fig. 43.30 F2, 3), lichidul de edem, pătrunzînd în alveole, lungește și mai mult calea de difuziune. Dacă lichidul de edem pătrunde mai departe, în canalele alveolare, bronhiole și bronhii, calea de difuziune pentru O_2 se lungește atît de mult, încît nu poate avea loc o difuziune efectivă; la un moment dat, tulburarea nu mai este de difuziune ci de ventilație.

2. Peretele alveolar poate fi îngroșat prin **invazie de țesut conjunctiv** între membranele bazale. Se formează un bloc alveolocapilar de tipul celui descris în unele boli de colagen (sclerodermie), în granulomatozele pulmonare (berilioză, aluminoză, sarcoidoză) și în fibrozele pulmonare cu localizare în teritoriul alveolar (asbestoza, fibrozele după edem pulmonar, toxice sau alveolite alergice, sindromul Hamman-Rich) (fig. 43.30 F4).

Și în carcinomatoza miliară se poate instala un bloc alveolocapilar, prin invadarea teritoriului alveolar.

Alterarea compoziției gazoase a sîngelui în diferite împrejurări amintite, și mai ales în faza pulmonară din edemul pulmonar acut, este rezultatul unui complex de mecanisme ce se asociază tulburărilor de difuziune.

Astfel, în edemul pulmonar, prezența lichidului în alveole determină diminuarea capacității aeriene a pulmonului și scăderea rezervelor respiratorii prin creșterea rigidității parenchimului. Aceste consecințe contribuie la constituirea unui grad variabil de hipoventilație alveolară.

Pe de altă parte, la impulsurile nociceptive plecate din alveolele invadate de lichid de edem se adaugă influențele pe care le exercită modificările compoziției gazoase a sîngelui asupra centrilor nervoși. Toate aceste influențe convergente determină declanșarea unei tulburări importante de dinamică toracică, ce contribuie de asemenea, într-o anumită măsură, la agravarea dificultăților ventilatorii.

În sfîrșit, dacă se ține seama de faptul că în edemul pulmonar acut se creează condiții de șunt circulator se înțelege că aproape toate modalitățile importante de producere a insuficienței respiratorii se recunosc în aceste împrejurări, participînd într-o măsură variabilă la realizarea tabloului hipoxic. Din aceste motive, nu totdeauna compoziția gazoasă a sîngelui respectă caracteristicile insuficienței respiratorii prin tulburări de difuziune a gazelor respiratorii tipice, mai ales în ceea ce privește concentrația bioxidului de carbon.

Pe de altă parte, starea de „pneumonoză" din pulmonul congestiv, și bronhita de stază provoacă aceleași consecințe ca și bronhita obișnuită, respectiv tulburări de distribuție aeriană în plămîni, cu ventilație inegală, modificări de spațiu mort și eventual consecințe circulatorii pulmonare ce se supraadaugă celor care condiționează staza (Fig. 43.30C).

Reducerea suprafeței de difuziune

Aceasta se întîlnește în emfizemul pulmonar (fig. 43.30B) cînd o parte din septurile intralveolare și capilare este distrusă, precum și atunci cînd teritorii alveolare nu sînt ventilate (fig. 43.30 C), sau nu sînt perfuzate (fig. 43.30 D).

În efort se deschid capilare de rezervă (fig. 43.30 E); capilarele de rezervă se deschid însă în pulmonul de partea opusă, atunci cînd este obstruată o arteră pulmonară. În ambele împrejurări suprafața de difuziune se normalizează rapid.

Scurtarea timpului de contact al sîngelui cu aerul alveolar

În această modalitate, tulburarea de difuziune este mai curînd rezultatul unui viciu funcțional decît anatomic.

Reducerea importantă a patului vascular (prin distrugeri mari de parenchim, fibroză pulmonară difuză, embolii pulmonare multiple, alterări vasculare difuze, stenoze ale arterelor pulmonare și ramificațiilor lor) determină creșterea corespunzătoare a vitezei de circulație a sîngelui în patul vascular restant; creșterea vitezei reduce timpul de contact al sîngelui cu aerul alveolar.

Cînd reducerea patului vascular depășește 50—60%, timpul de contact al sîngelui cu aerul alveolar scade sub limita inferioară a valorilor normale (0,3 — 0,7 s), ceea ce determină subsaturația cu oxigen a sîngelui arterial.

Pentru bioxidul de carbon, timpul de contact, deși scăzut, este cu totul suficient unui schimb normal, datorită diferenței de difuzibilitate. Această diferență face ca tulburarea de difuziune să nu afecteze concentrația CO_2 din sînge, iar în condițiile unei hiperventilații compensatorii, declanșate datorită hipoxemiei, să se realizeze chiar o stare de hipocapnie.

De multe ori, transformarea unei insuficiențe respiratorii latente în insuficiență manifestă în cursul efortului se realizează tocmai datorită unor tulburări de difuziune.

Astfel, în diferite boli care limitează cantitatea parenchimului pulmonar activ sau a suprafeței capilare, echilibrul existent în repaus se rupe în efort nu datorită insuficienței ventilatorii, ci datorită decalajului ce se creează între creșterea necesităților de schimb (și frecvent chiar a ventilației) și limitarea capacității maxime de difuzie.

Dealtfel, proba de efort reprezintă un mijloc eficace de diferențiere a insuficienței respiratorii prin tulburarea de difuziune a gazelor, de insuficiența respiratorie parțială prin ventilație alveolară inegală, care își corectează hipoxemia în efort sau prin administrarea de oxigen.

Insuficiența respiratorie prin tulburări de difuziune a gazelor de acest tip se însoțește constant de creșterea presiunii arteriale pulmonare, neinfluențabilă prin modificări ale compoziției gazelor alveolare sau sanguine. Spre deosebire, hipertensiunea arterială pulmonară din insuficiența respiratorie globală prin hipoventilație alveolară se reduce odată cu corectarea hipoxemiei; reducerea se realizează atîta timp cît hipertensiunea arterială pulmonară nu este „fixată" prin leziuni de scleroză vasculară supraadăugată în timp.

Hipertensiunea arterială pulmonară „fixă" (pag. 834) este rezultatul reducerii importante a patului vascular și sclerozei arteriale ce condiționează însăși tulburarea de difuziune.

Ireversibilitatea hipertensiunii arteriale pulmonare, în acest caz, este nu numai un mijloc de diferențiere între cele două forme de insuficiență respiratorie (care se poate realiza dealtfel mult mai simplu prin aprecierea deosebirilor de compoziție a aerului și respectiv a compoziției gazoase a sîngelui), cît mai ales expresia unor mecanisme deosebite de producere a tulburării circulatorii pulmonare: creșterea reflexă a tonusului arteriolar, în insuficiența globală și leziuni vasculare față de reducerea patului arteriolocapilar, în tulburarea de difuziune.

În aceste împrejurări, clinica poate realiza situații combinate: de exemplu, în emfizemul pulmonar, insuficienței respiratorii globale i se adaugă, în timp, tulburări de difuziune prin reducerea suprafeței alveolare și a patului capilar ca și prin „fixarea" hipertensiunii funcționale datorită constituirii unor leziuni de scleroză vasculară consecutivă spasmului arterial prelungit.

Forme clinice particulare

Cele mai frecvente boli în care difuzia gazelor este alterată sînt fibrozele, afecțiunile infiltrative și edemul alveolocapilar. Ele constituie un grup de leziuni cu etiologie variată întîlnite în tuberculoză, sclerodermie, radiații ionizante, sarcocidoză, organizarea fibroasă postinflamatorie (pneumonie, bronhopneumonie), infiltrația eozinofilică. Tabloul clinic este foarte variat în funcție de întinderea leziunilor și stadiul de evoluție.

Factorul patogenetic comun este fibroza interstițială ce poate fi localizată sau difuză; distribuția fibrozei este egală și adesea se însoțește de zone de emfizem compensator. Evoluţia ei reduce progresiv elasticitatea; capacitatea vitală şi volumul rezidual scad.

Simptomele sînt la început minime, dar pot ajunge pînă la dispnee severă şi cianoză, expresie a unor disfuncţii respiratorii grave complicate de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Ca urmare a infiltraţiei fibroase creşte distanţa pe care trebuie să o străbată gazele, în cursul procesului de difuziune.

În forma sa pură generează doar insuficienţă respiratorie parţială cu hipoxemie fără hipercapnie.

Elementul funcţional caracteristic este hiperventilaţia importantă, a cărei explicaţie e încă controversată. De asemenea, sînt de remarcat tulburările, în general reduse, în distribuţia gazelor pulmonare, ceea ce contribuie, împreună cu hiperventilaţia, la menţinerea unor concentraţii normale a O_2 în aerul alveolar. Această caracteristică este un element esenţial de diferenţiere în raport cu emfizemul, iar lipsa hipercapniei face posibilă administrarea oxigenului fără nici o restricţie.

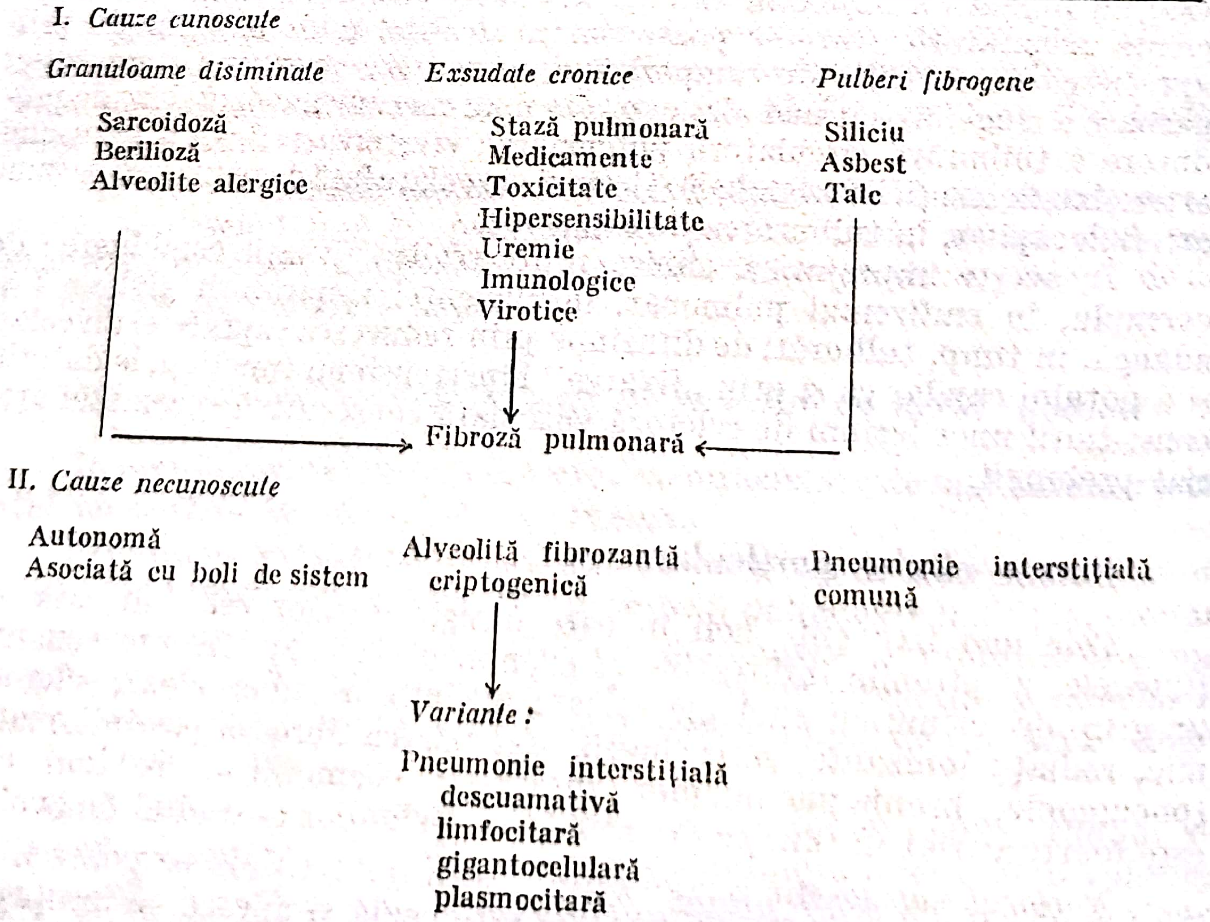
Complicaţii diverse în cursul evoluţiei acestor boli pot schimba şi tabloul disfuncţiei respiratorii.

Pneumopatiile interstiţiale fibrozante (PIF)

PIF sînt un grup heterogen de stări morbide (tabelul 43.XIX şi 43.XX) care au două *trăsături fundamentale comune*:

Tabelul 43.XIX

Clasificarea fibrozelor pulmonare difuze


I. Cauze cunoscute
Granuloame diseminate
Sarcoidoză
Berilioză
Alveolite alergice
Exsudate cronice
Stază pulmonară
Medicamente
Toxicitate
Hipersensibilitate
Uremie
Imunologice
Virotice
Pulberi fibrogene
Siliciu
Asbest
Talc
Fibroză pulmonară
II. Cauze necunoscute
Autonomă
Asociată cu boli de sistem
Alveolită fibrozantă criptogenică
Pneumonie interstiţială comună
Variante:
Pneumonie interstiţială
descuamativă
limfocitară
gigantocelulară
plasmocitară

Tabelul 43.XX

Pneumopatii interstițiale fibrozante de cauză cunoscută

1. Infecții
    - virus gripal
    - virusul oreionului
    - virus respirator sincițial
    - Mycoplasma pneumoniae
    - tuberculoză miliară
2. Vapori, fumuri și gaze toxice
    - mercur
    - beriliu
    - cadmiu
    - NO_2
    - oxigen
3. Agenți ingerați
    - Paraquet
    - Kerosen
4. Medicamente
    - nitrofurantoin
    - salazosulfapiridină
    - hidralazină
    - procainamidă
    - practolol
    - acid izonicotinic
    - penicilină
    - penicilamină
    - bleomicină
    - busulfan (mileran)
    - ciclofosfamidă
    - metrotrexat
    - polivinilpirolidonă
5. Radiații ionizante
6. Pulberi anorganice
    - asbest
    - beriliu
    - tungsten
    - titan
    - cobalt
    - mangan
    - siliciu
    - talc
7. Particule organice (alveolite alergice)
    - pămîntul de fermier
    - boala crescătorilor de păsări
    - bagassoză
    - pulbere de retrohipofiză
    - pulberi de acarieni
8. Insuficiențe de organ
    - cardiacă (edem pulmonar, stenoză mitrală)
    - renală

— afectarea difuză a interstițiului parenchimului pulmonar;
— tendința la fibroză parietoalveolară.

Aceste trăsături determină pe *plan funcțional* (tabelul 43.XXI):

Tabelul 43.XXI

Profilul funcțional al fibrozei interstițiale difuze

		Stadiu inițial	Stadiu avansat	Stadiu foarte avansat
CV VR CPT		normale	scăzute	scăzute
VEMS		normal	scăzut	scăzut
VEMS/CV		normal	normal sau crescut	scăzut
Vmx		normală	scăzută	scăzut
Raw (vezi text)		normală	normală	normală sau scăzut
VEmax 50%		normal	normal sau scăzut	scăzută
Cst		scăzută (uneori normală)	scăzută	scăzută
Plmax/CPT		crescut	crescut	crescut
TL CO (vezi text)		scăzut	scăzut	scăzut
$PaCO_2$	efort	scăzută	scăzută	scăzută
	repaus	normală	scăzută	scăzută

— restricția volumelor pulmonare (ventilatorie) rezultat al scăderii distensibilității plămînilor, a suprimării unor spații alveolare și, în parte, a dispariției surfactantului ;
— rigiditatea texturii conjunctive a plămînilor ;
— reducerea transferului alveolocapilar al gazelor respiratorii, ca element fiziopatologic major.

Leziunile anatomo-patologice și tulburările funcționale ale PIF conduc frecvent la insuficiența ireversibilă a respirației externe cu sfîrșit letal. Se separă *trei forme* datorate unor acțiuni iritative sau infecțioase și a unor reacții imunologice grupate după sediul leziunii în :
— forme predominent lobular-alveolare care se însoțesc de leziuni parieto-alveolare concomitente și cu alterarea spațiilor aeriene intralobulare ;
— forme predominent parietoalveolare și secundar interlobulare ;
— forme predominent interlobulare (peribronhovasculare) cu afectarea secundară a lobulilor.

În *patogenia* primelor forme sînt incriminate reacții imunologice așa zise „umorale", de tip imediat ; în patogenia ultimelor două sînt incriminate reacții imunologice așa zise „celulare", de tip întîrziat.

În plan clinic, PIF se caracterizează în stadiu inițial prin CV, VEMS, rezistența (Raw) și PO_2 normale (tabelul 43.XXI). În fazele avansate CV, VR și CPT sînt diminuate ; VEMS este redus proporțional sau subproporțional față de CV, datorită tracțiunii fibroase care tinde să dilate lumenul căilor aerifere. Rezultatul : raportul VEMS/CV este crescut ($> 80\%$) Vmx este afectat tardiv, Raw (rezistența la flux în căile aeriene) normală la început, scade ulterior.

Mecanica pulmonară este afectată precoce datorită rigidității interstițiului și reducerii spațiului alveolar.

Transferul gazelor prin membrana alveolo-capilară (TLCO) este constant redus prin micșorarea suprafeței de schimb gazos, iar în stadiile foarte avansate și prin reducerea patului capilar pulmonar (Vc).

Hipoxemia de efort pare a fi primul semn de boală, urmată ulterior de hipoxemia de repaus și diminuarea transferului gazos. Inițial hipoxemia este rezultatul inegalității raportului V/Q ; ulterior la inegalitatea V/Q se adaugă efectul tulburărilor de difuziune și ale șuntului dreapta-stînga. Hipoxemia se agravează deseori considerabil în efort datorită scurtării timpului de contact aer-sînge.

Hiperventilația de repaus este frecvent afectată datorită stimulării căilor nervoase proprioceptive de către remanierile texturii pulmonare. În efort, ventilația, crescînd excesiv, explică predominența dispneei în tabloul clinic al PIF.

În pneumopatiile interstițiale difuze, inflamația structurilor alveolare („alveolita") și interstițiale (de cauze bacteriene, virale, toxice, imune sau autoimune) induce *fibroză* interstițială caracterizată prin excesul de sinteză a colagenului ca și printr-o perturbare metabolică globală și profundă care afectează neuniform atît sinteza cît și degradarea colagenului interstițial alternînd simultan numărul, forma și structura fibrelor de colagen.

Momentul inițial al agresiunii este frecvent caracterizat prin lezarea sau distrugerea pneumocitelor I și panendoteliului capilar prin acțiune toxică directă (silicoză, asbestoză, inhalare de oxizi de azot, ozon sau oxigen, infecții virale, radioterapie etc). Urmarea : tulburări de sinteză a colagenului (în parte asigurată de pneumocitele de tip I și celulele endoteliale). La acestea se adaugă uneori (de exemplu în silicoză) autodistrugerea macrofagelor după fagocitarea unui mare număr de particule organice și eliberarea consecutivă a substanțelor fibrozante. Lezarea celulelor parenchimatoase determină de asemenea dezechilibre enzimatice (colagenază, elastază), care afectează integritatea țesutului conjunctiv.

Importanța mecanismelor inflamatorii și/sau imune este sugerată de abundența de celule ,,noi'' de proveniență sanguină (PMN, monocite, limfocite și uneori eozinofile). Acumularea acestora, pe de o parte, distorsionează interstițiul și, pe de altă parte, constituie o sursă potențială de alterare a țesutului conjunctiv. Astfel:

— PMN neutrofile conțin enzime specifice capabile să degradeze principalele componente ale țesutului conjunctiv (colagenază, elastază, β-glucuronidază, proteaze neutre), perturbînd pe această cale metabolismul colagenului interstițial;

— limfocitele mediază, în procesele imune, hipersecreția de enzime de către alte celule, de ex. macrofage.

Colagenul alterat este recunoscut de către limfocite ca structură ,,non self'' care poate conduce la autoîntreținerea procesului, indiferent de natura injuriilor inițiale.

Degradarea țesutului conjunctiv din interstițiul pulmonar este modulată de ,,jocul'' activității anumitor enzime și inhibitorilor acestora (elastază, α-antitripsină și colagenază-α_2-macroglobulină).

Expansiunea acelulară a interstițiului (realizată în cazurile cu edem interstițial), acționează prin modificarea inegală a ,,hidratării'' componentelor chimice ale țesutului conjunctiv, ceea ce conduce la schimbarea proprietăților lor mecanice și la întreruperea interacțiunilor componente. Aceste modificări sînt reversibile, cronicizarea edemului însă are răsunet și asupra celulelor mezenchimatoase, fapt care afectează și echilibrul colagenului.

Pneumopatii infiltrative eozinofilice (PIE)

PIE reprezintă forme frecvente de pneumonită. S-au descris 5 tipuri de eozinofilie pulmonară (CaseRecords No. 1, 1993): acută tranzitorie tip Löffler (vezi vol. II.), prelungită, tropicală, asociată cu astm și asociată cu poliartrită. În lipsa unui examen morfologic, infiltratele sînt considerate eozinofilice dacă există $>6\%$ eozinofilie și vasculită.

O formă specială de PIE este considerată *sindromul Churg-Strauss*: granulomatoză pulmonară necrozantă extravasculară (Case Records No. 1, 1993).

FIZIOPATOLOGIA PERFUZIEI TERITORIULUI ALVEOLAR

Perfuzia capilarelor alveolare este neomogenă atît în condiții fiziologice cît și în condiții patologice.

Cauzele fiziologice ale perfuziei neomogene a capilarelor pulmonare se referă la inegalitățile regionale de perfuzie provocate:

— fie de influența gravitației asupra presiunii arteriale pulmonare;

— fie de rezistențele vasculare pulmonare (vezi capitolul ,,Fiziopatologia circulației pulmonare'' pag. 817).

Influența gravitației asupra presiunii arteriale pulmonare (vezi. pag. 823) generează la individul normal o inegalitate regională a perfuziei. Dat fiind că presiunile normale dezvoltate de ventriculul drept sînt de aproximativ 6 ori mai mici decît cele dezvoltate de cel stîng, influența gravitației asupra micii circulații este mult mai mare decît cea asupra circulației mari.

Dimensiunea verticală a plămînului fiind de aproximativ 30 cm, diferența presiunii hidrostatice în ortostatism, între vîrf și bază, este de aproximativ 22 mm Hg.

Măsurîndu-se rata de dispariție din torace a ^{15}O injectat intravenos, s-au împărțit plămînii (în poziție ortostatică și în repaus) în trei zone supraetajate, în ce privește relația dintre presiunile arteriale (Pa), alveolare (PA) și venoase (Pv) (fig. 43.19):

— zona 1 (apicală), presiunea alveolară este mai mare decît cea arterială și în consecință perfuzia capilarelor alveolare este practic nulă;

— în zona a doua (medie), presiunea arterială este mai mare decît presiunea alveolară, dar aceasta din urmă mai rămîne superioară presiunii venoase, ceea ce face să apară o colabare a capătului venos al capilarului; în această zonă, perfuzia este determinată mai mult de diferența presională arterioalveolară decît de cea arteriovenoasă;

— în zona a treia (bazală) presiunea arterială continuă să crească, astfel încît și presiunea venoasă devine superioară presiunii alveolare. În această zonă perfuzia este maximă.

Perfuzia capilară crește liniar apicobazal în zona 2; în zona 3 creșterea ei este neliniară fiind ușor frînată de distensia capilarelor și de creșterea presiunii interstițiale (=transpulmonare) în această zonă.

Presiunile pleurală și transpulmonară cresc în ortostatism spre bază, tot din cauza efectului gravitației asupra parenchimului pulmonar, care se comportă ca o masă vîscoasă. S-a găsit că în ortostatism perfuzia la bazele pulmonare este de 18 ori mai mare față de limita inferioară a zonei apicale.

În efort, presiunea arterială crește, astfel încît zonele doi și trei se extind în sens apical, iar zona unu dispare complet. În clinostatism, efectul gravitației se exercită de asemenea, dar într-o măsură mai redusă, din cauza grosimii mai mici a parenchimului.

În *hipertensiunea pulmonară postcapilară* (stenoza mitrală) perfuzia crește în general și zona 1 (neperfuzată) dispare (similar ca în efort).

Invers, în *hipertensiunea pulmonară precapilară*, perfuzia capilară alveolară scade în general iar zona unu tinde să se mărească. În cazurile de creștere a presiunii medii alveolare (PA), perfuzia scade în general și mai ales la bază;

În figura 43.31 este indicat, indicele de perfuzie, adică raportul dintre volumul perfuziei (Q) și volumul pulmonar (CPT) în cele trei zone pulmonare supraetajate, la 12 persoane normale și 12 bolnavi cu bronhită cronică și obstrucție medie (R a căilor aeriene = 6,8 ; 1,6 cm H_2O/sec.); se observă scăderea semnificativă a perfuziei bazale (Q/CPT = 102 ± 8 %) la bolnavi, față de Q/CPT = 138 ± 10 % la normali.

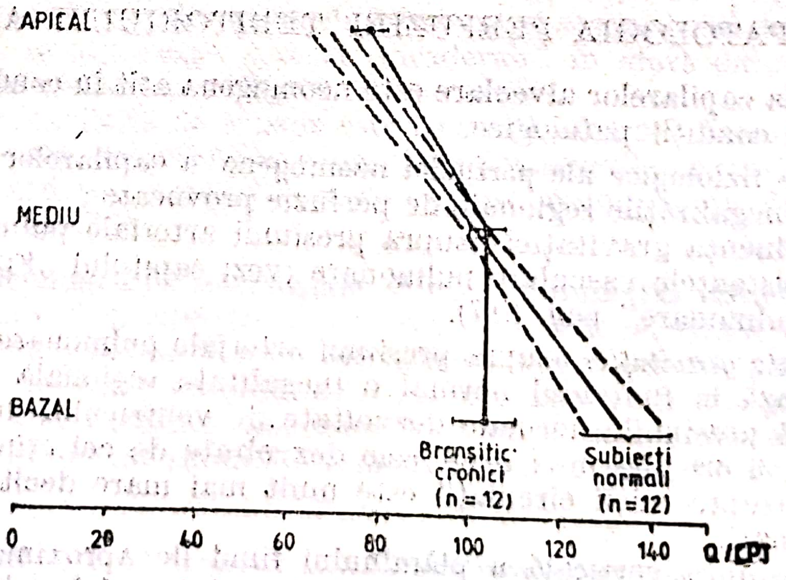


Fig. 43.31. — Scăderea indicelui de perfuzie (Q/CPT) în zona bazală la 12 bolnavi de bronhită cronică în raport cu 12 subiecți normali.

Afecţiuni ce determină scăderea perfuziei

Cauzele patologice ale unei perfuzii neomogene a capilarelor pulmonare sînt:

- embolizarea (prin chiaguri, grăsime, aer, paraziţi, celule tumorale etc.), sau trombozarea (ateroscleroză, endarterite infecţioase) unor ramuri ale arterei pulmonare;
- compresiunea cu sudarea unor ramuri artificiale prin mase tumorale sau distorsiuni de parenchim pulmonar;
- închiderea (în şoc) a unor vase pulmonare, prin scăderea marcată a volumului sanguin circulant;
- existenţa unor scurtcircuite pulmonare arteriovenoase, prin care sîngele ocoleşte teritoriul alveolar.

Analiza atentă a celor de mai sus duce la concluzia că în realitate este vorba de *boli pulmonare prin afectarea directă a micii circulaţii.*

Tromboembolismul pulmonar cuprinde două entităţi gnosologice, unite sub o singură denumire pentru a atrage atenţia asupra evoluţiei lor adesea în succesiune: embolia pulmonară şi infarctul pulmonar fără sau cu pleurezie.

Embolia pulmonară reprezintă obstruarea relativ bruscă a arterei pulmonare sau a ramurilor ei, prin trombuşi sanguini sau de altă natură (grăsimi, aer, ţesuturi, chisturi hidatice, fragmente de ţesut neoplazic, corpi străini metalici sau de altă natură, lichid amniotic), migraţi cel mai frecvent din venele sistemice periferice şi mai rar din cordul drept.

Infarctul pulmonar reprezintă o leziune a parenchimului pulmonar care apare într-un teritoriu cu circulaţie întreruptă prin embolie. Cauza: scăderea presiunii sanguine în zona obstruată care favorizează afluxul de sînge din teritoriile vecine. Afluxul se produce mai ales în condiţiile preexistenţei hipertensiunii venoase pulmonare.

Au fost citate trei mecanisme principale în palogenia infarctului pulmonar (Case Records nr. 9. 1993):

- embolia în atriul drept şi canalul arterial (cu şunt stg→dr);
- ocluzia venelor pulmonare prin masă arterială stîngă, ca în neoplaziile (exemplu, sarcom pulmonar) pe vena pulmonară cu componentă importantă (15 cazuri publicate);
- mixom atrial (drept sau stîng), tumoră benignă asociată frecvent cu polimiozită, periarterită nodoasă, producţie crescută (din tumoră) de IL-6, endocardită, asociere familială (>7% cazuri), leziunii dermatologice pigmentare, tumori MEN (hipofizar, cu celule Sertoli, corticosuprarenale, mamar).

Boala venooocluzivă pulmonară se caracterizează prin obliterarea patului venos pulmonar, fie prin proliferarea fibrinoasă a intimei, fie prin tromboză sau prin combinarea ambelor leziuni, cu producerea în final a hipotensiunii arteriale şi capilare pulmonare, fără hipertensiune venoasă.

Edemele pulmonare necardiogene (toxice sau lezionale) caracterizate prin acumularea anormală intrapulmonară de lichid (seros sau serosanguinolent) în exteriorul vaselor. Cauza: alterări ale pereţilor vaselor pulmonare prin procese inflamatorii sau factori toxici. Edemele toxice sînt secundare (tabelul 43.XXII).

Tabelul 43.XXII

Cauze ale edemelor pulmonare secundare

- inhalarea diferitelor substanțe toxice
  - vapori, coloranți, nitroși, amoniacali
- ingestia accidentală a unor ierbicide toxice
  - paraquant
- injectării intravenoase cu heroină (produce edeme pulmonare fulgerătoare)
- intoxicații medicamentoase
  - antifibrilante, digitală, antipaludice, timoanaleptice
- inhalarea de lichide gastrice (mai ales de stază)
  - poate antrena și edem pulmonar ce evoluează spre insuficiența respiratorie ireductibilă (sindrom Mendelson)
- septicemii
  - (mai ales) cu germeni
  - uneori virusul gripal (gripa „malignă”)
- sindrom de distres respirator

Hipertensiunea arterială pulmonară primitivă sau cu etiologie necunoscută manifestată prin grade variate de hipertensiune pericapilară.

Șunturile vasculare pulmonare sînt malformații caracterizate prin legături directe între arterele și venele pulmonare antrenînd uneori și arterele bronhice. În afară de șunturile anatomice normale, legături directe între arterele și venele pulmonare apar de obicei în cadrul *telangieicaziei hemoragice ereditare* (boala lui Osler-Weber) cu localizare pumonară (asemănătoare hemangioamelor). Hipoxemia care apare în condiții de șunt nu este manifestată în repaus. Ea devine manifestă cînd crește rezistența vasculară pulmonară. În caz de tromboembolie pulmonară sau de tromboze *in situ* crește și cantitatea de sînge șuntat, scade PaO_2, deci apare hipoxemia.

FIZIOPATOLOGIA RAPORTULUI VENTILAȚIE/PERFUZIE

Cauza cea mai frecventă a hipoxemiei nu este hipoventilația alveolară generalizată, scăderea difuziunii alveolocapilare a gazelor respiratorii sau reducerea generalizată a perfuziei alveolare, ci tulburarea raportului V/Q.

Tulburarea raportului V/Q deși nu este o modalitate patogenică de sine stătătoare, poate fi considerată ca un factor comun prezent în toate tipurile de insuficiență respiratorie (minus insuficiența respiratorie provocată de hipoventilația alveolară globală prin creșterea rezistenței pe care o opune fluxul de aer, un proces patologic localizat la nivelul conductului aerian unic (laringo-traheal), sau un spasm bronhiolar difuz).

Mecanisme fiziopatologice

Absența ventilației cu perfuzie normală

Sîngele venos care perfuzează un plămîn (în fig. 43.32 sus) vine în contact cu alveole neventilate (spațiu mort alveolar) și oricît ar hiperventila plămînul contralateral (B, în fig. 43.32 ; sus) sîngele care-l perfuzează, deja saturat în O_2 (98%), nu-și mai poate crește conținutul în O_2 într-atît încît să compenseze absența ventilației din plămînul lezat. În aceste condiții, apariția hipoxemiei în circulația sistemică este obligatorie.

Curba de disociere a CO_2 nu are o porțiune orizontală ca cea a curbei de disociație a O_2 ; curba de disociație a CO_2 fiind continuu ascendentă, hiperventilația plămînului B poate să reducă conținutul în CO_2 în așa fel încît în circulația mare să apară $PaCO_2$ normală sau chiar scăzută.

Perfuzarea alveolelor neventilate constituie un scurtcircuit funcțional ; sîngele venos amestecat, care irigă alveolele neventilatele, părăsește nearterializat, sporind „admisia venoasă''.

În mod normal, PaO_2 în cordul stîng este mai mică decît cea din sîngele terminocapilar pulmonar, datorită „admisiei venoase'', adică amestecului de sînge venos (normal 1—3% din debitul cardiac) provenit din anastomozele arterio-venoase pulmonare (scurtcircuite anatomice prin care sîngele venos ocolește capilarele alveolare), din anastomozele dintre venele bronhice și cele pulmonare și din venele miocardice Thebesius (care se varsă în ventriculul stîng).

Caracteristica hipoxemiei produsă prin scurtcircuite (funcționale sau anatomice) nu poate fi corectată prin respirare de O_2 pur.

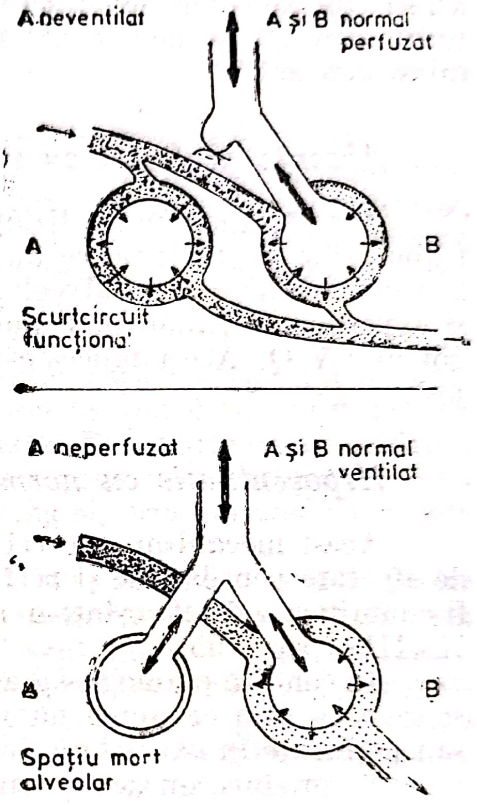


Fig. 43.32. — Cele două situații extreme de tulburare a raportului ventilație/perfuzie. Cercurile figurează alveolele celor doi plămîni, înconjurate de capilarele alveolare. Săgețile groase figurează repartiția aerului inspirat. Săgețile subțiri figurează difuziunea gazelor din alveole spre sînge.

Dacă se consideră că sîngele venos amestecat are o cantiate de O_2 de 20 ml O_2/dl și saturație în O_2 de 60%, atunci fiecare litru de sînge venos conține 121 ml O_2 (120 ml legat de Hb și 1 ml solvit în plasmă). La un debit cardiac de 5 l/min revin unui plămîn 2,5 l/min, adică 2,5 ori 121 = 302,5 ml O_2, iar sîngele venos (2,5 l) care irigă plămînul sănătos, ventilat cu O_2 pur, conține 500 ml O_2 legați de Hb (saturație 100%) și 50 ml O_2 solviți în plasmă (p. alv. O_2 = 670 mmHg, la respirare de O_2 pur). Cei 5 l ai debitului cardiac pe minut conțin deci 302,5 + 550 = 852,5 ml O_2, ceea ce corespunde la o saturație în O_2 de 84,5%.

Respirarea de O_2 pur sporește deci saturarea în O_2 a sîngelui arterial, dar nu reușește să o normalizeze.

Scurtcircuitul anatomic (hemangiom intrapulmonar) sau funcțional (alveole perfuzate, dar neventilate) este unica stare clinică în care respirarea de O_2 pur nu normalizează PaO_2.

În sindromul de hipoventilație alveolară, respirarea suficient de lungă (10—20 min) de O_2 pur duce la creșterea maximală a PaO_2, deoarece azotul este înlăturat din alveole și înlocuit cu O_2 astfel încît, chiar la o ventilație alveolară insuficientă, PAO_2 devine maximală.

În tulburările de difuziune alveolocapilară, marea creştere a PAO_2 prin respirarea de O_2 pur sporeşte atît de mult diferenţa alveolocapilară de O_2, încît PaO_2 poate deveni de asemenea maximală.

La respirarea de O_2 pur, numai bolnavii cu scurtcircuit nu ating valori maximale de PaO_2; sîngele lor arterial se compune din sînge care a fost complet oxigenat în capilarele pulmonare şi din sîngele venos amestecat care ajunge neoxigenat în venele pulmonare prin scurtcircuit („admisie venoasă").

Absenţa perfuziei cu ventilaţie normală (sau crescută)

Această modalitate fiziopatologică poate fi întîlnită numai în cazul tulburărilor de perfuzie ce nu se însoţesc de reflexe adecvate de limitare a penetrării aerului în alveole. Este un fenomen greu de evidenţiat clinic şi experimental, fiind mai mult o posibilitate teoretică de abordare a raportului V/Q. Acest proces este invers celui descris anterior (fig. 43.32; jos).

Hipoventilaţie cu normoperfuzie

Acest mecanism este cel mai frecvent observat în practică. Gradele de afectare ventilatorie şi perfuzorie sînt de la o extremă la alta şi nu pot fi cuantificate decît printr-o multitudine de teste specifice (tabelul 43. XXIII) (pag. 795).

În condiţii patologice gradientul alveolo-arterial al O_2 (pag. 727) poate să crească prin creşterea numărului de alveole perfuzate, dar neventilate sau perfuzate în exces faţă de ventilaţia lor.

Se produce un „efect şunt" cu creşterea peste nivelul şuntului fiziologic.

În toate categoriile de şunt dreapta-stînga adausul de sînge venos amestecat ($PO_2 = 40$ mmHg) la sîngele arterializat ($PO_2 = 100$ mmHg) provoacă scăderea PaO_2 (hipoxemie). Desigur că există o proporţionalitate relativă între fracţiunea de sînge venos şi valoarea finală a PaO_2: cu cît fracţiunea de sînge venos amestecat este mai mare, cu atît PaO_2 este mai coborîtă (hipoxemia mai accentuată).

În aceste situaţii PaO_2 nu este însă modificată semnificativ. Explicaţia: bolnavii cu şunt dreapta-stînga, hiperventilînd, $PaCO_2$ este corectată imediat. Rar $PaCO_2$ poate fi crescută. Explicaţia: volumul sanguin scurtcircuitat reprezintă o fracţiune importantă a debitului cardiac.

Gradientul alveolo-capilar de O_2 fiind crescut, administrarea de O_2 pur nu aduce saturaţia cu oxigen a sîngelui arterial (PaO_2) la 100%, dar măreşte gradientul. Este o caracteristică care deosebeşte hipoxemia consecutivă şuntului de hipoxemiile provocate de inegalitatea raporturilor V/Q sau de tulburările de difuziune.

În bolile pulmonare şuntul dreapta-stînga este rareori cauza unică a hipoxemiei.

De cele mai multe ori debitul sanguin şuntat nu depăşeşte 20% din debitul cardiac; creşterea cotei din debitul cardiac care scurtcircuitează circulaţia pulmonară, trecînd din inima dreaptă în cea stîngă prin căi vasculare normale sau patologice (anastomoze arterio-venoase), reprezintă creștere a debitului prin șunt anatomic. Aceste situații se întîlnesc în pneumonia lobară, în unele infiltrate incipiente, atelectazii recente, în cazul plămînilor colabați prin pneumotorax etc.

Cunoașterea acestei posibilități de producere a insuficienței respiratorii este cu atît mai însemnată cu cît este cunoscut faptul că scoaterea din funcție a unui teritoriu limitat de parenchim pulmonar nu este suficientă pentru a provoca tulburări importante de schimburi gazoase, deoarece rezervele de parenchim sînt totdeauna suficiente pentru a compensa lipsa unor zone alveolare atinse.

Acest fapt este confirmat de experiența chirurgiei pulmonare.

De exemplu scoaterea din funcție a unui lob pulmonar într-un proces inflamator pneumonic, de pildă, provoacă insuficiență respiratorie, pe cînd excluderea chirurgicală a unor zone mult mai întinse sau scoaterea din funcție a unui teritoriu echivalent printr-un proces tumoral sau chist hidatic mare nu sînt capabile să provoace aceleași tulburări.

Explicația rezidă în faptul că în pneumonie se realizează tocmai un decalaj între irigație și ventilație, care condiționează insuficiența respiratorie. Lobul scos din funcție din punct de vedere ventilator prin constituirea procesului pneumonitic poate continua să fie în parte irigat, realizînd un exemplu de șunt circulator care face ca sîngele care perfuzează zona neventilată să ajungă neoxigenat în atriul stîng și, prin amestec cu sîngele normal, să condiționeze apariția hipoxemiei.

În celelalte împrejurări (tumoră, chist etc.) circulația este complet deviată din zona exclusă ventilator, astfel încît teritoriul respectiv este complet scos din funcțiune atît sub raportul ventilației cît și al circulației. În aceste ultime condiții, nu apare nici un decalaj între cele două compartimente ale activității respiratorii. Lipsa este compensată prin intervenția rezervelor pulmonare, condițiile de producere ale insuficienței respiratorii lipsesc. Insuficiența respiratorie prin acest tip de decalaj între ventilație și irigație se produce în orice împrejurări care realizează șunturi circulatorii, inclusiv cele prin afecțiuni cardiovasculare congenitale.

O formă particulară de tulburare a raportului V/Q cu hipoventilație și normopefuzie este *sindromul de distres respirator*. El este caracterizat prin sindrom restrictiv, hipoventilație dar și ventilație inegală, EPA, defect de surfactant și de presiune transmembranară, precum și creșterea rezistenței pulmonare. Consecințe: HTAP acută, vasoconstricție, ocluzie în circulația pulmonară (tulburări de perfuzie). Terapia modernă propune administrarea de oxid nitric loca, format prin dezintegrarea L-Arg, anume din atomul guanidinonitrat (vezi și pag. 163) (Rossaint, 1993, Bone, 1993); efectul este vasodilație strict locală.

Ventilație crescută cu perfuzie relativ deficitară

Aceste situații se întîlnesc în hiperventilația de origine centrală: emoționale, tulburări de excitabilitate nervoasă.

În aceste condiții, cînd creșterea ventilației nu se însoțește de creșterea corespunzătoare a irigației pulmonare (așa cum se întîmplă de pildă în efort), energia cheltuită pentru creșterea suplimentară a ventilației nu determină o creștere corespunzătoare a aportului de oxigen (care de altfel nici nu este necesar în asemenea cazuri).

Desigur că în aceste împrejurări nu poate fi vorba de insuficiență respiratorie, singura modificare a compoziției sanguine fiind hipocapnia cu alcaloză.

Atunci cînd aceasta ajunge la o anumită importanță poate provoca tulburarea excitabilității neuromusculare caracteristică, exprimată prin cunoscuta tetanie de hiperventilație. Totuși, tocmai prin risipa de energie pe care o generează, hiperventilația realizează una din particularitățile importante ale insuficienței respiratorii latente.

FIZIOPATOLOGIA DISTRIBUȚIEI VENTILAȚIEI ALVEOLARE

Entitatea clinică care definește cel mai exact tulburarea de distribuție este emfizemul pulmonar. La ea se pot adăuga și alte situații clinice asemănătoare.

Fiziopatologia emfizemului și a altor afecțiuni ale parenchimului pulmonar

Definiție

Emfizemul pulmonar se caracterizează prin atrezia primitivă sau secundară a scheletului elastic al plămînului, generată de solicitări mecanice prelungite (tuse, obstacole bronhiolice de lungă durată) asociate sau nu cu afecțiuni parenchimatoase ce interesează în mod difuz plămînii (de exemplu silicoza și alte boli fibrozante).

Emfizemul nu este deci o entitate nosologică unitară : între diferitele forme de emfizem există deosebiri de etiologie, tablou clinic, asociații cu alte boli și evoluție. În raport cu aceste diferențe și în funcție de stadiul bolii apar și importante deosebiri fiziopatologice privind caracterul și mecanismul disfuncției respiratorii.

Morfopatologie

Indiferent de origine, emfizemul se caracterizează prin *alterarea matricei de elastină a pulmonului* cu fragmentarea fibrelor elastice, distrugerea pereților alveolari și formarea de cavități aeriene. Lumenul bronhiolic e adesea îngustat ; afectarea bronhiilor mari e variabilă.

Extinderea leziunilor este diferită, după stadiul de evoluție a bolii, deseori pierderea elasticității plămînilor reprezintă numai o manifestare parțială în cadrul unei distrofii mult prea întinse a țesutului elastic. Consecință a distrofiei : peretele toracic devine regid, cartilajele se osifică, coastele se orizontalizează, sternul proemină, coloana vertebrală devine cifotică. Sub influența acestor fenomene distrofice, și în special ca urmare a pierderii elasticității și a distensiei progresive a plămînului, toracele se deformează, se „fixează" în inspirație și capătă forma „în butoi" caracteristică emfizemului pulmonar. Aceleași cauze viciază și schimburile gazoase pulmonare, care, pînă în final, conduc la apariția aspectului toraco-pulmonar cronic.

La emfizematoși, leziunile anatomopatologice afectează atît plămînul, cît și cutia toracică:

La nivelul plămînului leziunile se caracterizează prin:

— destinderea alveolelor, cu ruperea septurilor interalveolare și formarea de cavități alveolare mari;

— pierderea elasticității pulmonare, care transformă expirația într-o mișcare activă ce necesită efort muscular în plus;

— numărul alveolelor ce este redus și implicit este redusă și suprafața de schimburi gazoase. Apare astfel o inegalitate importantă de ventilație a diferitelor teritorii alveolare, la care se adaugă creșterea spațiului mort; aerul curent este de 30—35% din CV la silicotici și poate atinge, de exemplu, în stadiul III 100% CV;

— distensia unei părți din capilarele pulmonare ce se alungesc, iar altă parte se obliterează, reducînd patul vascular pulmonar. În felul acesta se realizează nu numai reducerea suprafeței de hematoză ci și scăderea eficacității ventilației cu diminuarea utilizării aerului inspirat.

La nivelul toracelui, ca urmare a fenomenelor distrofice, se reduce progresiv mobilitatea cuștii (și deci a plămînului); toracele se fixează tot mai mult într-o poziție inspiratorie accentuată, cu scurtarea consecutivă a fazei inspiratorii.

Diafragmul, coborît sub nivelul obișnuit, își reduce și el progresiv deplasarea, ajungînd, la un moment dat, practic fixat. Se schimbă astfel tipul de inspirație care devine în special costală.

Ca urmare a acestor modificări, și datorită lor, crește aerul rezidual cu diminuarea aerului complementar (datorită fixării toracelui în poziție inspiratorie) și a aerului de rezervă (datorită scăderii elasticității plămînului).

Evoluție

În evoluția emfizemului pulmonar se deosebesc două stadii evolutive: unul timpuriu și altul tardiv al bolii.

În stadiul timpuriu, presiunea parțială a oxigenului în sîngele arterial (PaO_2) în repaus este normală, sau puțin scăzută. Explicația: intervenția mecanismelor compensatorii și în special creșterea frecvenței respiratorii care se realizează însă cu un efort respirator suplimentar.

Chiar în acest stadiu al bolii, în efort apare un decalaj caracteristic între ventilația de bază și cea maximă. Aceasta din urmă este foarte puțin diferită de ventilația de bază și cu totul nesatisfăcătoare. Ventilația maximă poate atinge cifre de 10 ori mai mici decît cele normale. Scăderea ventilației maxime recunoaște două mecanisme:

— alungirea expirației, prin scăderea elasticității și uneori a calibrului bronhic (prin spasm, edem sau hipersecreție);

— diminuarea capacității de lucru a mușchilor respiratori, prin aport suficient de oxigen; bolnavii sînt incapabili de a efectua efortul muscular necesar unor respirații simple și frecvente. Explicația: rezervele funcționale disponibile nu pot fi utilizate.

În stadiul tardiv al bolii, saturația în O_2 scade chiar și în repaus, cantitatea de CO_2 rămînînd încă practic normală. În acest stadiu, rezervele funcționale scad și mai mult, debitul ventilator maxim nu poate atinge mai mult de 40% din valoarea normală, iar inegalitatea de ventilație a diferitelor teritorii alveolare se accentuează.

În plus, creșterea aerului rezidual și scăderea aerului curent duc, în cele din urmă, la alterarea compoziției aerului alveolar (bioxidul de carbon ajunge pînă la 9,5% în timp ce oxigenul scade la 7,8%) pe lîngă scăderea PaO_2 (hipoxemie cu hipercapnie). Retenția progresivă de bioxid de carbon modifică excitabilitatea formațiilor nervoase centrale față de acest caz.

Ca în orice insuficiență respiratorie toraco-pulmonară, apar unele fenomene compensatoare din partea celorlalte sisteme : creșterea volumului circulant, a debitului cardiac, a numărului de hematii (mai accentuat în efort datorită splenocontracției hipoxice) cu hemoconcentrația consecutivă (accentuată de fuga apei din vas spre celulele în suferință hipoxică).

În această perioadă se instalează hipertensiunea pulmonară, determinată de reducerea patului vascular pulmonar, vasoconstricția arteriolară pulmonară hipoxică, îngroșarea pereților alveolari și capilari precum și creșterea volumului circulant și a debitului cardiac drept.

Cu timpul, consecutiv hipertensiunii pulmonare, se instalează insuficiența cordului drept care agravează și mai mult hipoxia (vezi capitolul HAP).

Forme clinice

Emfizemul atrofic generalizat, denumit și emfizem senil, este caracterizat prin colabarea moderată a bronhiilor bule, și cavități aeriene puține, însoțită de modificări bronhice nesemnificative.

Plămînul deschis este o situație particulară ce poate să apară în evoluția cazurilor precedente. Ca urmare a unor deschideri parțiale, cu mecanism de supapă pe o bronhie, se constituie cavități aeriene sub presiune care pot colaba restul unor lobi sau chiar al unui plămîn, excluzîndu-l din funcție. Restabilirea echilibrului funcțional se poate obține pe cale chirurgicală.

Emfizemul obstructiv generalizat este o formă severă cu un prognostic rezervat datorită importantelor dezordini pe care le provoacă. Ca urmare a formării de bule, cavități și chiste multiple, se realizează o disfuncție ventilatorie și de difuziune cu hiperventilație alveolară, hipoxemie marcată, retenție de CO_2 și hipertensiune arterială pulmonară cu insuficiență cardiacă dreaptă.

Sindromul de hiperinflație pulmonară este caracterizat prin creșterea CRF. El poate fi provocat de :

— modificări structurale de tipul celor întîlnite în emfizem ;

— obstrucția căilor aeriene mici (BPOC);
— hiperinflația cu caracter compensator a spațiilor alveolare a parenchimului restant;
— excludere funcțională a unui teritoriu pulmonar important (plămîn tuberculos distrus, deformări toracice, mai ales cifoscolioză).

Toate aceste circumstanțe produc:
— pierderea reculului elastic al parenchimului pulmonar;
— procese obstructive ale căilor aerifere, cu efect de „capcană";
— reflexe care conduc la creșterea capacității reziduale funcționale.

Sindromul de hiperinflație poate fi pus în evidență prin explorări funcționale care arată (tabelul 43.XXIII):
— creșterea volumului de aer rezidual de la 35—35% la 75% din capacitatea pulmonară totală normală:
— CV aproape totdeauna crescută;
— volumul rezidual (VR) crescut în defavoarea volumului expirator de rezervă (VER);
— capacitatea reziduală funcțională este crescută datorită cu precădere creșterii VR. În felul acesta VR este aproape egal cu CRF (capacitatea reziduală funcțională).

Mecanisme fiziopatologice

Emfizemul, ca și alte afecțiuni distrofice ale parenchimului pulmonar, duc la insuficiență respiratorie prin mecanisme care se întîlnesc rareori izolat ca forme pure. În majoritatea cazurilor mecanismul hipoxemiei (obligatoriu în orice formă de insuficiență toraco-pulmonară) este complex și implică participarea mai multor modalități patogenice. Totuși, fiecare entitate nosologică, fiecare afecțiune este caracterizată prin intervenția unui mecanism esențial, predominant (fig. 43.33).

Forma panacinară

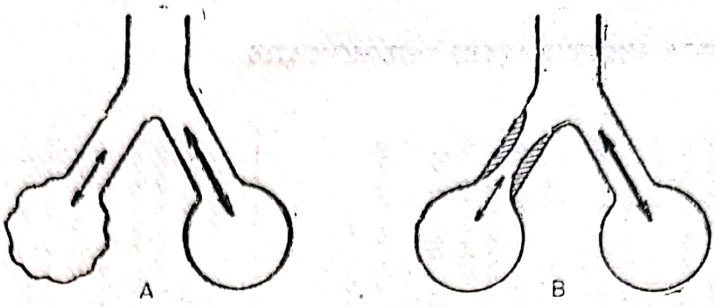
Bronhita este adesea însoțită de creșterea rezistenței pe care o opun căile aeriene, prin edemul mucoasei și secrețiile din lumenul bronhic; uneori, la creșterea rezistenței, se poate adăuga un spasm reflex bronhoconstrictor. Persistența și agravarea acestor fenomene duc la instalarea emfizemului obstructiv (panlobular/panacinar) (fig. 43.34 B), caracterizat, pe de o parte, prin creșterea rezistenței pe care o opun căile aeriene la fluxul de aer și, pe de altă parte, prin colapsul respirator al unor bronhii mici și mijlocii care au pierdut țesutul elastic de susținere.

Tabelul 43.XXIII

Parametrii cei mai utilizaţi pentru evaluarea distribuţiei şi raporturilor V/Q

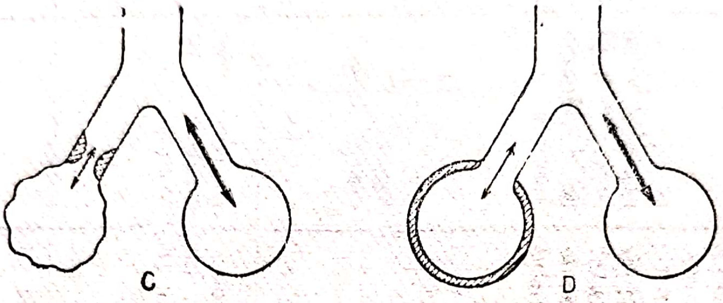
Parametru	Definiţie	Metode de determinare	Valori normale	Abateri patologice	Interpretare
Indicele de azot al expiraţiei unice	Creşterea FE_{N_2} într-un volum de 500 ml aer expirat după eliminarea primilor 750 ml ai unei expiraţii complete care urmează unei inspiraţii maxime de O_2 100%	spirografie (sau pneumotahografie)+analiză rapidă de N_2 în aerul expirat (nitrograf)	1,5% (pînă la 50 ani) 4,5% (peste 50 ani)	creştere	Creşterea FE_{N_2} în volumul de aer menţionat traduce neuniformitatea spaţială a ventilaţiei. (Creşterea FE_{N_2} către sfîrşitul expiraţiei marchează volumul de închidere a căilor aerifere)
Timpul de amestec intrapulmonar al heliului TAI_{He}	Timpul necesar pentru diluarea uniformă a unui gaz inert (He) în aerul conţinut în spaţiile alveolare care comunică liber cu arborele bronhic, subiectul ventilînd în circuit închis	Spirografie+analiză continuă a FE_{He}	180 s	creşte peste 180 s	Creşterea TAI_{He} semnalează neuniformitatea temporală a distribuţiei ventilaţiei în spaţiile alveolare
Spaţiul mort fiziologic Vsm fiziol.	Cota din volumul curent care nu participă la schimburile gazoase, incluzînd atît spaţiul mort anatomic, cît şi pe cel alveolar	Spirografic (pt. VC)+dozarea CO_2 în aerul expirat (capnografic)+măsurarea $PACO_2$ (electrod de sticlă)	La normal, Vsm fiziol. = Vsm anat. (Variază cu înălţimea; aproximativ 150 ml la adult sau 1/4 din VC)	Creştere cu mai mult de valoarea teoretică	Creşterea Vsm fiziol. se datoreşte aproape întotdeauna creşterii spaţiului mort alveolar, iar aceasta este rezultatul ventilării spaţiilor alveolare neperfuzate sau mai puţin perfuzate decît ventilate (raporturi V/Q mai mari de 0,8).

Capacitatea reziduală funcțională (CRF)	Volumul de gaz conținut în plămîni la sfîrșitul unei expirații de repaus însumează VR și VER	1. diluția He 2. pletismografie 3. spălarea N_2	variază cu : — sexul — vîrsta — înălțimea	Creștere	Creșterea CRF și VR = hiperinflația pulmonară prin : — diminuarea reculului elastic pulmonar (emfizem), — obstrucție a căilor aerifere mai ales a celor mici (BPOC) — hiperinflație compensatoare după exereza pulmonară, în procese fibrotice localizate, deformări toracice — asocieri ale factorilor de mai sus
Volum rezidual (VR)	Volumul de gaz care rămîne în plămîn la sfîrșitul unei expirații maxime	calcul : CRF – VER	în mod curent nu interesează decît valorile normale ale VR (v. tabelul 43. I & 43. III)	Creștere cu >50% față de valoarea normală	
Capacitate pulmonară totală (CPT)	Volumul de gaz conținut în plămîni la sfîrșitul unei inspirații maxime	calcul : CV + VR	variază cu sexul și înălțimea (v. tabelul 43. I & 43. III)	Scădere sau creștere cu >20%	Interpretarea abaterilor patologice depinde de volumul component care a fost modificat (CV sau VR)
Capacitate inspiratorie (CI)	Volumul maxim de gaz care poate fi inspirat plecînd de la sfîrșitul unei inspirații de repaus. Însumează VC și VIR	spirografie			



Scădere regională a elasticității alveolare (emfizem)

Obstrucție regională a bronhiilor (bronșită)



Combinație A+B

Limitare regională a expansiunii plămînului

Fig. 43.33. — Mecanisme fiziopatologice de generare ale unei distribuții neomogene ale aerului inspirat. Cercurile reprezintă alveolele. Conturul vălurit figurează pierderea elasticității normale. Dimensiunea săgeților corespunde volumului respirator din teritoriul respectiv. A reprezintă o scădere regională a elasticității alveolare, în emfizem. B reprezintă obstrucție regională parțială a bronhiilor în bronhită (prin edem al mucoasei și/sau secreții). C este o combinație între A și B; în acest caz, obstrucția bronhiolelor poate fi extrinsecă prin mecanismul de ventil care acționează în expirație (*check-valve* sau *trapping*). A, B și C sînt ilustrări ale celor trei tipuri de BPOC (predominant emfizematos, predominant bronhitic și mixt). În D este reprezentată limitarea regională a expansiunii plămînului prin edem alveolar sau interstițial, fibroză interstițială, pahipleurită, paralizie de nerv frenic etc.

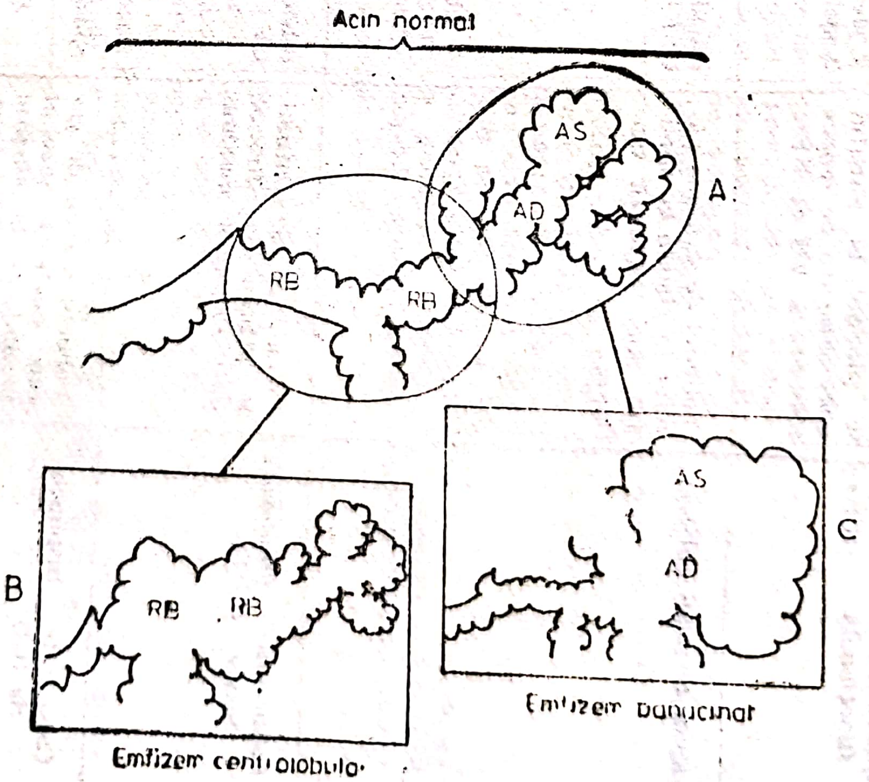


Fig. 43.34. — Acinul normal și în diferite forme de emfizem.

Teritoriile în care elementele elastice din pereții alveolari au fost distruse se golesc mai greu decît cele în care aceste elemente mai persistă, ceea ce duce, în expirație, la repartiția inegală a presiunii transpulmonare. Aceasta este crescută din cauza deflației laborioase, mai ales într-o expirație forțată (presiune intrapleurală „pozitivă").

Acolo unde se produce îngustarea sau chiar obstrucția completă a bronhiolelor, sub formă de ventil *(check-valve mechanism)* aerul din teritoriile alveolare adiacente acestor bronhii reprezintă gazul captiv *(trapped gas)* sau volumul închis *(closing volume)*. În aceste circumstanțe, efortul muscular expirator nu accelerează fluxul de aer, ci, dimpotrivă, accentuează obstrucția prin creșterea suplimentară a presiunii transpulmonare; presiunea mai mare în treimea inferioară a spațiului intrapleural (din cauza efectului gravitației asupra plămînului) face ca mecanismul de colaps bronhiolar să se producă mai ales la bazele plămînilor.

Fenomenul de trapping se evidențiază pe o spirogramă simplă, la înscrierea CV: după inspirația maximă, expirația se face cu un traseu zimțat, în trepte (fig. 43.35). În inspirație, rezistența pe care o opun căile aeriene la flux poate fi normală.

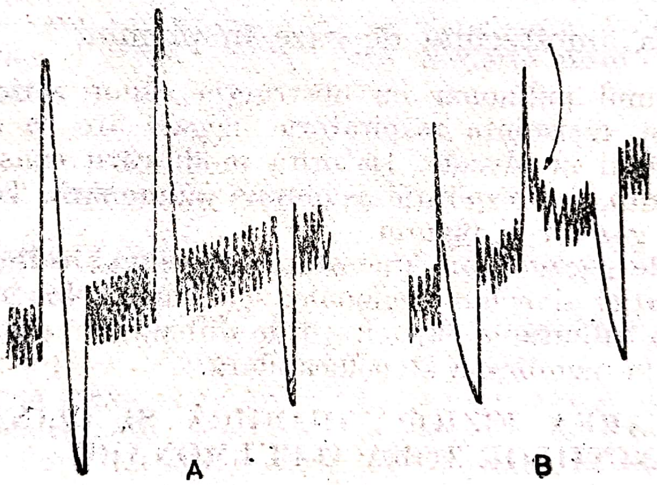


Fig. 43.35. — Spirograma normală (a) și spirograma unui bolnav de emfizem pulmonar (b).

Forma centrolobulară

În unele boli cum ar fi silicoza, bronhiolitis deformans pneumoconiotica, cu depunere peribronhiolară de praf și distrugerea elementelor elastice și musculare de susținere, mecanismul descris duce deja la formarea emfizemului centrolobular (bronhiolectatic) (fig. 43.34 C).

Sindromul obstructiv

Sindromul obstructiv este comun atît bronhitei cronice, cît și emfizemului; în producerea lui intervin însă mecanisme diferite.

În emfizem tulburarea în vehicularea aerului prin bronhii este secundară alterării retracției elastice a plămînilor. Cauza este dispariția septurilor intraalveolare prin leziuni anatomice. Consecințele : căile aeriene își pierd suportul funcțional (tracțiunea radicală) și se colabează în timpul expirației.

În bronhita cronică,* sindromul obstructiv este produs de mai mulți factori, în majoritate funcționali : prezența de mucus în bronhiile mici pe care le poate obstrua ; creșterea tonusului musculaturii bronhice ; distorsionarea și stenoza consecutivă a căilor aeriene periferice ; îngroșarea mucoasei bronhice (mai ales în puseuri inflamatorii).

Limitarea fluxului de aer, mai ales în expirație, se datorește proceselor obstructive generate în proporții variabile de doi factori :

— unul intrinsec care se referă la procesele din lumenul bronhiolelor : edem, hiperplazia celulelor calciforme, acumulare de mucus care înlocuiește surfactantul, modificînd astfel tensiunea superficială ;

— altul extrinsec, de mai mică importanță, caracterizat prin reducerea reculului elastic al parenchimului pulmonar. Consecințe : lumenul bronhiolar se închide mai devreme. Se realizează astfel un efect de capcană (la omul normal bronhiolele lipsite de armătură elastică își micșorează lumenul în inspir, fără a se colaba, fiind reținut de tracțiunea excentrică datorată reculului elastic al plămînilor).

Tulburarea amestecului de gaze în plămîni

În emfizemul pulmonar cu obstrucția căilor aeriene și disfuncții parenchimatoase, rezistența respiratorie inegală are ca efect distribuția regională a aerului în alveole. Datorită modificării constanței mecanice se creează, în timp, și o respirație asincronă pulmonară. Toate acestea tulbură amestecul gazelor în plămîn.

Modificările gazelor sanguine sînt consecința : tulburării raportului V/Q, hipoventilației alveolare regionale, scurtcircuitelor alveolare, la care se poate adăuga tulburarea capacității de difuziune, cu afectarea transferului de gaze prin membrana alveolocapilară.

CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ ȘI CLINICĂ A DISFUNCȚIILOR TORACO-PULMONARE

Cel mai frecvent, clinica furnizează exemple de disfuncții toraco-pulmonare cu patogenie complexă, la realizarea cărora participă două sau mai multe din mecanismele menționate (pag. 746, 751). Hipoventilația alveolară, independent de cauza care o generează, determină o modificare caracteristică a compoziției gazoase a sîngelui, constînd din scăderea cantității de oxigen (hipoxemie) și creșterea celei a bioxidului de carbon (hipercapnie). Această modificare este consecutivă schimbării în același sens a compoziției aerului alveolar, ca urmare a hipoventilației.

Celelalte mecanisme determină forme de disfuncție respiratorie ce au toate caracteristici sanguine asemănătoare și anume : hipoxemia fără modificări însemnate ale cantității de bioxid de carbon din sînge. Diferențierea este totuși posibilă, prin procedee adecvate de explorare funcțională respiratorie : în disfuncțiile respiratorii prin ventilație inegală, hipoxemia se corectează la efort (în celelalte două, hipoxemia se accentuează).

---

* Termenul corect ar fi **bronhita** de la bronhie.

În multe cazuri insuficiența respirației externe este rezultatul unor boli cronice, cu evoluție progresivă, care antrenează, în cursul evoluției lor, ca o complicație frecventă, hipertensiunea arterială pulmonară și ulterior insuficiența cardiacă dreaptă (cord pulmonar cronic). Mecanismul acestei complicații poate fi de ordin funcțional (spasmul generalizat al arteriolelor pulmonare, ca în insuficiența respiratorie din hipoventilația alveolară cronică) sau lezional, prin scleroză vasculară și distrugerea unei suprafețe a patului vascular pulmonar, așa cum se întîmplă în unele forme de insuficiență respiratorie prin tulburări de difuziune a gazelor. Desigur și în această privință pot interveni mecanisme combinate, funcționale și lezionale ca și în cazul tulburărilor ventilatorii de care sînt legate.

Insuficiența cardiacă dreaptă, odată realizată, se adaugă ca un factor agravant al hipoxiei respiratorii, prin asocierea unui mecanism de hipoxie circulatorie, care accentuează dificultățile aprovizionării cu oxigen a țesuturilor.

Clasificarea fiziopatologică

Clasificările fiziopatologice au la bază particularitățile funcționale evidențiate cu multă finețe prin mijloace de explorare adecvate. O asemenea clasificare este cea propusă de școala elvețiană de fiziopatologie respiratorie (Rosier și colab., 1958) care împarte insuficiențele respiratorii în felul următor:

Insuficiența respiratorie manifestă

Este caracterizată prin suboxigenarea sanguină permanentă în repaus. Aceasta se subîmparte în:

a) ***insuficiența respiratorie globală***, caracterizată prin hipoxemie cu hipercapnie (prin hipoventilația alveolară globală);

b) ***insuficiența respiratorie parțială***, caracterizată prin hipoxemie fără modificări ale concentrației bioxidului de carbon sau chiar ușoară hipocapnie (prin ventilație inegală a diferitelor teritorii alveolare);

c) ***insuficiența respiratorie prin scurtcircuit vascular***, cu aceleași caracteristici sanguine ca și precedenta, de care se deosebește însă prin faptul că suboxigenarea sanguină nu își are un corespondent în scăderea presiunii parțiale a oxigenului în aerul alveolar. Din acest motiv proba cu oxigen (administrarea de oxigen în exces în aerul inspirat) este negativă — nu corectează hipoxia — și prin aceasta constituie un mijloc de diferențiere în raport cu insuficiența parțială;

d) ***insuficiența respiratorie prin tulburări de difuziune***, caracterizată prin hipoxemia cu hipocapnie (explicată prin diferența de difuzibilitate a celor două gaze și prin hiperventilația compensatorie ce se instalează).

Insuficiența respiratorie latentă

Este caracterizată prin conținut gazos sanguin normal în repaus dar viciat cu ocazia diferitelor solicitări compensatorii — în particular —, ceea ce evidențiază limitarea rezervelor funcționale. Această formă se poate subîmpărţi şi ea, după aceleaşi criterii ca şi precedentele, în funcţie de mecanismul care provoacă viciul respirator în: insuficienţă respiratorie globală, insuficienţă respiratorie parţială, insuficienţă respiratorie prin tulburări de difuziune.

Pseudoinsuficienţa respiratorie

Este propusă, în clasificarea lui Rossier, pentru a o diferenţia de stările precedente şi a evita astfel confuziile cu stările de suboxigenare sanguină de altă cauză decît cea toraco-pulmonară. În această categorie intră hipoxemiile de origine sanguină rezultate din modificarea de diferite cauze a curbei se disociere a oxihemoglobinei sau prin limitarea capacităţii de transport a oxigenului de către sînge, datorită blocării toxice a hemoglobinei (methemoglobină, sulfhemoglobină etc.).

Sindromul spastic, sindromul de hiperventilaţie şi sindromul de hipoventilaţie a spaţiului mort

Se menţionează separat trei sindroame ventilatorii importante, ce nu se încadrează în clasificarea de mai sus, întrucît pot să apară şi independent de insuficienţa respiratorie. Frecvent ele sînt totuşi legate de fenomenele de insuficienţă respiratorie latentă sau manifestă. Acestea sînt sindromul spastic, sindromul de hiperventilaţie şi sindromul de hipoventilaţie a spaţiului mort.

★

Clasificarea lui Rossier şi colab. (1958) prezintă mari avantaje. În primul rînd ea oferă posibilitatea unei sistematizări şi analize patogenice amănunţite al diferitelor forme de insuficienţă respiratorie.

Clasificarea clinică

Disfuncţiile toraco-pulmonare se caracterizează prin tulburarea presiunii parţiale a gazelor sanguine (hipoxemie însoţită de hiper-, normo- sau hipocapnie) şi prin alterarea echilibrului acido-bazic (acidoză sau alcaloză respiratorie).

Cel mai frecvent ea este consecinţa inegalităţii raporturilor ventilaţie-perfuzie (V/Q) şi/sau hipoventilaţiei alveolare; mai rar este consecinţa tulburărilor de difuziune a gazelor respiratorii sau şuntului dreapta-stînga (mecanisme intermediare).

În funcţie de consecinţele chimice ale mecanismelor de mai sus se descriu trei forme de insuficienţă a respiraţiei externe: ***obstructivă, restrictivă şi mixtă.*** Bateria de teste pentru diferenţierea acestor trei tipuri clinice de disfuncţii respiratorii sînt: CV, VEMS şi Vmx (tabelul 43. XXIV).

Tabelul 43. XXIV

Testele funcționale pulmonare în sindromul restrictiv și sindromul onstructiv (a = SO distal, b = SO patent)

Test	Sindrom restrictiv	Sindrom obstructiv	
		a	b
1	2	3	4
Volumele pulmonare			
CV	↓	→	↓
VR	↓ →	↑	↑ →
CPT	↓	→	↑ →
CRF	↓ →	↑	↑ →
Mecanica pulmonară			
C_{ST}	↓ →	→	→ ↑
Pimx	↑ →	→	→ ↑
Pimx/CPT	↑ →	→	→ ↓
P_{ST} %CPT	↑ →	→	→ ↓
„h”	↑ →	→	↓
Dp	↓ →	→	→ ↓
Cdin	↓	↓	↓
C_{ST}/Cdin	→	↑	↑
Raw	→ ↓	→	↑
Rp	→ ↓	→	↑
SGaw	→	→	↓
Rperif	→	↑	↑
WP	↑ →	→	↑
WPel	↑ →	→	↑
WPres	→	→	↑
Waw	→	→	↑
Debitele ventilatorii			
VEMS	↓	→	↓
VEMS × 100/CV	→	→	↓
VEM 25–75	→	↓	↓
VEM 50–75	→	↓	↓
PEFR	→ ↓	→	↓

inv 137380

Tabelul XXIV (continuare)

1	2	3	4
VEmx 50	→	↓	↓
VEmx 25	→	↓	↓
Vmx	↓	→	↓
Distribuţia ventilaţiei			
$N_2 \%^{-1}$	→	↑	↑
Volum de închidere	→	↑	↑
Capacitate de închidere	→	↑	↑
Indicele de azot	→	↑	↑
Timpul de mixică He	→	↑	↑
Distribuţia raporturilor ventilaţie/perfuzie			
Vsm fiziologic	→ ↑	↑	↑
$P(A-a)O_2$	→ ↑	↑	↑
$P(a-A)CO_2$	→ ↑	→	↑ →
$P(a-A)N_2$	→	↑	↑
Admisia venoasă			
Transferul prin membrană alveo-capilară TL_{CO}	↓ →	→	→ ↓
K_{CO}	↓ →	→	→ ↓
Gazele respiratorii în sîngele arterial			
PaO_2	→ ↓	→	→ ↓
$PaCO_2$	↓ → ↑	→	→ ↑
pH	→ ↑	→	→ ↑

Disfuncţii respiratorii obstructive

Disfuncţiile respiratorii obstructive sînt consecinţa creşterii rezistenţei la flux, adică a rezistenţei pe care coloana de aer o întîlneşte pe traiectul conductului traheobronşic, cel mai frecvent îngustat prin stenoze laringo-traheale, bronhopneumopatii obstructive (BPOC), astmul bronhic etc.

În sindromul obstructiv :

— volumele pulmonare scad cînd stenoza căilor aerifere este strînsă ;

— uneori CV creşte după administrarea de substanţe vasodilatatoare ;

— alteori (cînd obstrucţia este severă) CV, rezultată din însumarea CI cu VER înregistrate separat, este mai mare decît CV, înregistrată în cursul unei singure expiraţii maxime ;

— creşterea CV şi a CRF reprezintă cele mai importante modificări ; în formele severe de emfizem creşte şi CPT ;

— CRF (normal=50% din CPT), determinată pletismografic, indică curent valori de 6000 ml și în cazurile extreme de 9000 ml.

De reținut că în disfuncțiile obstructive modificările volumelor pulmonare nu sînt patognomonice; definitorii sînt scăderea Vmax și a raportului VEMS/CV (se întîlnesc în bronhita cronică, emfizem pulmonar și astm bronhic). Reduceri se întîlnesc și în afecțiuni care alterează geometria conductelor aerifero-periferice (cuduri, stenoze, torsiuni), tracțiuni exercitate de procese pleurale, parenchimatoase (Tbc pulmonar, silicoză, unele fibroze interstițiale difuze etc.) sau în obstrucția unui conduct aerifer mare.

Disfuncții respiratorii restrictive

Disfuncțiile respiratorii respective se caracterizează prin reducerea mobilității aparatului toracopulmonar cu scăderea consecutivă a CV, diminuarea performanțelor pompei toracopulmonare și a Vmax. Disfuncțiile de acest fel sînt produse de:
— afecțiuni ale cuștii toracice (cifoscolioză, spondilite anchilozante, gibozitate etc.);
— afecțiuni ale mușchilor respiratori (distrofie musculară progresivă, miastenia gravis etc.);
— afecțiuni ale parenchimului pulmonar (pneumopatii interstițiale difuze, fibroze pulmonare, sarcoidoză pulmonară, pneumopatii cronice, cancer bronhopulmonar etc.);
— exereze chirurgicale pulmonare;
— ciroze chirurgicale pulmonare;
— afecțiuni ale sistemului nervos central (obezitate, sindrom Pickwick etc.);
— afecțiuni cardio-vasculare.

Disfuncțiile respiratorii restrictive se caracterizează prin scăderea Vmax.indir. În general ele se întîlnesc în bolile asociate cu scăderea CV.

În sindroamele restrictive volumele pulmonare pot fi considerate anormale numai atunci cînd procesele patologice limitează capacitatea de expansiune a plămînilor; limitarea poate fi asociată cu diminuarea (proporțională sau nu) a VR. Dacă VR se menține în limite normale, raportul CV/CPT apare net crescut deși nu există hiperinflație.

Disfuncțiile restrictive trebuie să fie destul de marcate pentru a determina apariția dispneei. Explicația: buna permeabilitate a căilor aerifere permite compensarea reducerii excursiei ventilatorii prin creșterea frecvenței lor.

Disfuncții ventilatorii mixte

Disfuncțiile ventilatorii mixte sînt consecința proceselor patologice care afectează simultan expansiunea parenchimului pulmonar (a alveolelor) și permeabilitatea căilor aerifere. Afecțiunile tipice care produc disfuncții de acest fel sînt pneumocozele și tuberculoza pulmonară bilaterală extinsă. Ele se întîlnesc în plus în BPOC și cifoscolioză și se caracterizează prin reducerea Vmax indir., a CV și a raportului VEMS/CV.

★

În cursul evoluției bolii care generează aceste trei tipuri de disfuncții respiratorii se produce, mai devreme sau mai tîrziu, scăderea presiunii parțiale a O_2 din sîngele arterial (hipoxemie) prin:

Inegalitatea raporturilor ventilație-perfuzie (V/Q) în unitățile funcționale ale plămînilor (distribuție neomogenă a aerului inspirat sau distribuție neuniformă a perfuziei capilarelor pulmonare). Situații de acest fel întîlnim în pneumopatiile cronice, în emfizem pulmonar și, în general, în orice boală generalizată a prenchimului pulmonar (caracterizate prin diminuare, și în evoluție, pierderea elasticității plămînilor). Datorită pierderii elasticității și a ruperii septurilor interalveolare plămînul se transformă într-un ansamblu heterogen de zone inegal ventilate. În plus, diminuă patul vascular pulmonar, se tulbură distribuția sîngelui în plămîni și se scurtează timpul de contact între aerul alveolar și sîngele capilar. Apar aceste inegalități ale raportului ventilație/perfuzie.

Cauza principală a ventilației inegale este modificarea complianței și a rezistențelor bronhopulmonare. Acestea duc, pe de o parte, la variația presiunilor parțiale ale O_2 și CO_2 în diferitele teritorii alveolare și, pe de altă parte, la variația valorilor O_2 și CO_2 în sîngele arterial. Însă, CO_2, fiind mult mai difuzabil decît O_2 efectul tulburării de repartiție a aerului și sîngelui repercutîndu-se mai ales asupra O_2, apare hipoxemia fără hipercapnie (insuficiența respiratorie parțială), hipoxemie corectată de respirația în atmosfera de O_2.

Hipoventilația alveolară este determinată de:

- stimularea insuficientă a ventilației (hipoventilație de origine neurogenă);
- paralizia mușchilor respiratori și deformările cuștii toracice;
- creșterea travaliului respirator în pneumopatiile cronice;

Tulburările de difuziune a gazelor sînt produse de reducerea suprafeței de schimb gazos sau de îngroșarea ei (fibroză, edem interstițial, hiperplazia celulelor alveolare de tip II).

Reducerea suprafeței de schimb gazos poate fi produsă de:

- pierderea de țesut pulmonar (emfizem, rezecții chirurgicale);
- inegalitatea raporturilor V/Q (obliterare de alveole, ocluzie regională a capilarelor).

În scurtcircuitul (*șunt*) *anatomic dreapta-stînga* anumite teritorii alveolare, fiind excluse de la hematoză, apare hipoxemie (necorectabilă de respirația în atmosferă de O_2).

Trebuie adăugată scăderea conținutului de O_2 (cu 20,93%) a aerului inspirat și presiunile atmosferice joase (la altitudine).

Clasificarea patogenică

Pentru clinică, clasificarea lui Rossier și colab. (citat de Guyton, 1981) prezintă unele incoveniente rezultate tocmai din izolarea unor faze de insuficiență respiratorie care se întîlnesc relativ rar în formă pură. Așa de pildă, a rezultat că în emfizem, insuficiența respiratorie poate fi produsă nu numai datorită hipoventilației alveolare, ci și tulburărilor de difuzie, tulburărilor de irigație pulmonară etc.

Ținînd seama de aceste incoveniente și dorind să apropie cît mai mult clasificarea funcțională de realitățile clinice, Cournand (1965) încearcă un alt mod de grupare a mecanismelor patogenice care pot condiționa hipoxia (insuficiența) respiratorie (toracopulmonară). El deosebește următoarele categorii și subdiviziuni:

Insuficiența ventilatorie

Ea poate fi de origine restrictivă, obstructivă sau congestivă. Manifestarea clinică esențială este dispneea, iar caracteristicile funcționale principale scăderea volumelor pulmonare și a rezervelor respiratorii cu creșterea corespunzătoare a travaliului. În cadrul acestei forme se disting următoarele grupe:

1. **Insuficiența restrictivă simplă**, de regulă cu disfuncție ventilatorie minimă prin leziuni pulmonare limitate, fără compresie pe căi, cu țesutul pulmonar restant normal (exemplu, leziuni fibroase sau infiltrative limitate, lobectomie, pneumotorax limitat).

2. **Insuficiență respiratorie cu hiperpnee**, ce condiționează disfuncțiile prin leziuni pulmonare difuze de tipul celor întîlnite în stadiile avansate ale silicozei, în unele forme de tbc pulmonar, emfizemul atrofic. În insuficiența ventilatorie volumele pulmonare sînt mai scăzute iar venti-

lația este crescută chiar în repaus. Complianța pulmonară este de regulă crescută, ca și consumul de O_2, de către actul respirator. Amploarea senzației de dispnee e corelată cu intensitatea hiperpneii și creșterea travaliului respirator.

3. **Insuficiența respiratorie obstructivă** este caracterizată prin dificultatea circulației aerului prin căile respiratorii (bronhită cronică, astm, unele forme de emfizem). În cazurile date, dispneea este de intensitate disproporționată în raport cu amploarea obstacolului ce tulbură tranzitul de aer ce se însoțește de creșterea corespunzătoare a travaliului respirator.

4. **Insuficiența ventilatorie congestivă** se datorește în esență creșterii rigidității plămînului supraîncărcat de sînge. În aceste cazuri, complianța scade, travaliul crește, ca și costul de O_2 al respirației. Dispneea este corespunzătoare intensității acestor tulburări și adeseori corelată cu gradul de scădere a debitului cardiac.

Insuficiența alveolocapilară

Acesta include toate situațiile care condiționează alterări ale procesului de respirație pulmonară propriu-zis, respectiv al schimburilor gazoase alveolocapilare. Această formă este subîmpărțită în trei grupe:

1. **Ventilația excesivă a spațiului mort,** datorită limitării sau suprimării irigației în anumite teritorii alveolare ce continuă să fie permanent ventilate (exemplu, embolizări repetate ale vaselor pulmonare). Poate genera un anumit grad de hipoxemie fără modificări ale presiunii parțiale a CO_2.

2. **Amestecul venos excesiv în venele pulmonare și cordul stîng** se realizează în situații inverse: teritorii hipoventilate și normal irigate (de asemenea în scurtcircuitări sanguine de tip dreapta-stînga, cum ar fi fistulele arteriovenoase pulmonare). În aceste circumstanțe hipoxemia, cianoza și poliglobulia pot fi severe, dar hipercapnia poate să lipsească datorită hiperventilației.

3. **Reducerea capacității de difuziune** datorită alterărilor membranei alveolocapilare sau scăderii numărului de unități funcționale. În împrejurările de acest tip efectul funcțional e analog hiperventilației spațiului mort.

Disfuncții respiratorii de origine centrală

Dereglarea mecanismelor neuromorale de reglare a dinamicii toracopulmonare se împart în două subgrupe:

1. **Cu ventilație crescută,** ce produce hipocapnie și alcaloză, așa cum se întîmplă la mari altitudini, în unele stări postencefalice, în stadiul inițial al insuficienței cardiace stîngi etc.;

2. **Cu ventilație scăzută** ce apare în cursul diferitelor accidente cardiovasculare, în paralizii ale musculaturii respiratorii, emfizem pulmonar avansat cu retenție de CO_2, în decalajele metabolice etc.

Tulburări ale circulației pulmonare

Se delimitează patru subgrupe ale acestei categorii : structurale, hemodinamice, chimice sau neuroumorale :

1. **Tulburări circulatorii prin reducerea primitivă a patului vascular pulmonar** întîlnite în emboliile pulmonare multiple. În aceste tulburări funcționale tabloul este asemănător celui din blocul alveolocapilar și caracterizat prin hipoxie marcată și hiperpnee.

2. **Tulburări secundare modificării excesive ale fluxului sanguin pulmonar.** Ele apar în stadiile avansate ale stenozei mitrale, în prezența canalului arterial sau în deficitele repetate cu flux pulmonar crescut sau, dimpotrivă, scăzut.

3. **Tulburări circulatorii pulmonare de origine chimică** sînt în special cele produse prin modificarea compoziției gazoase a aerului alveolar sau/și a sîngelui și mai ales cele consecutive scăderii concentrației presiunii parțiale a oxigenului. În diferite împrejurări intervin probabil și alte tipuri de influențe chimice (metabolice, farmacodinamice, toxice, mediatori).

4. **Tulburări circulatorii pulmonare de origine neumorale** se suprapun în bună măsură diferitelor dereglări din categoriile precedente. De exemplu : tulburările circulatorii prin reflexe patologice pornite dintr-un focar de irigație endovasculară sau cele ce se pot produce în cursul unor descărcări neuroendocrine în stări postagresive.

★

Plecînd de la aceste considerente și, poate mai apropiat de realitățile clinice, se descriu trei forme de disfuncții toraco-pulmonare diferite, prin *mecanismul sau mecanismele care generează* insuficiența respirației externe : prin hipoventilație alveolară, prin inegalitatea raporturilor ventilație, sau mixtă, prin inegalitatea raportului V/Q + hipoventilație alveolară.

Insuficiența respiratorie prin hipoventilație alveolară se poate manifesta sub trei forme :

1. hipoventilația alveolară globală, întîlnită la bolnavii cu plămînii indemni, fiind provocată de : depresia activității centrilor respiratori, cel mai frecvent în intoxicația cu sedative, calmante și, mai rar, în traumatisme cranio-cerebrale, accidente cerebro-vasculare, tumori ale SNC, sindromul Pickwick și în așa numita hipoventilație alveolară primitivă ;

2. perturbarea funcției cutiei toracice provocată de afecțiuni neuromusculare, sindromul Guillain-Barré, polinevrita infecțioasă, poliomielita, miastenie, distrofii musculare, intoxicația cu curara sau săruri de decametamin, traumatisme ale cutiei toracice sau cifoscolioză (dacă curbura coloanei vertebrale este accentuată).

3. insuficiența respiratorie prin hipoventilație alveolară, datorită creșterii excesive a spațiului mort, se întîlnește la bolnavii cu plămînii indemni, care prezintă zone întinse ventilate dar neirigate sau hiperfuzate. Cauzele suprimării sau diminuării perfuziei ; scăderea debitului cardiac și, consecutiv, a presiunii arteriale pulmonare (hemoragii, tromboembolii pulmonare sau septicemie). Consecințele : în teritoriile ventilate, dar neperfuzate, nu se pot face schimburi de gaze. La nivelul acestor teritorii, care se comportă ca spații moarte alveolare, scade ventilația alveo-

lară ; organismul reacţionează compensator, augmentînd ventilaţia globală, inclusiv şi pe cea alveolară (dealtfel ca şi ventilaţia spaţiului mort).

Insuficienţa toraco-pulmonară prin inegalitatea raportului V/Q se întîlneşte mai ales la bolnavii suferind de bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC), astm intricat, pneumopatie interstiţială difuză, insuficienţă ventriculară stîngă. Ea se caracterizează prin hipoxemie, cu normo- sau hipocapnie.

Insuficienţa toraco-pulmonară mixtă se întîlneşte cel mai frecvent cu BPOC care perturbă funcţia toraco-pulmonară prin :

— reducerea mecanică a ventilaţiei ;

— alterarea schimburilor gazoase : pe de o parte, eliminarea nesatisfăcătoare a CO_2 provocată de tulburarea amestecului gazos intraalveolar, cu creşterea excesivă a spaţiului mort alveolar, şi, pe de altă parte, diminuarea transferului O_2 din aerul alveolar spre sîngele capilar din unităţile hipoventilate ;

— scăderea sensibilităţii centrilor respiratori la CO_2. Rezultatul : stimularea ventilaţiei este realizată numai de impulsurile generate de hipoxemie şi plecate de la chemoreceptorii carotidieni.

Acestea sînt cauzele care explică :

— creşterea $PaCO_2$ (peste 50 mmHg = 6,7 kPa) datorată hipoventilaţiei alveolare ;

— scăderea PaO_2 la un nivel mai jos decît cel presupus în raport cu $PaCO_2$ (suma $PaCO_2 + PaO_2$ este mai mică de 120 mmHg respectiv de 110 mmHg la bătrîni), datorită inegalităţii raporturilor V/Q.

* * *

În funcţie de *modalităţile de instalare şi evoluţie clinică* se descriu :

— insuficienţe respiratorii acute ;

— insuficienţe respiratorii cronice.

Insuficienţa respiratorie acută, indiferent de mecanismul de producere (strangulare, corpi străini pe căile respiratorii, edem pulmonar acut), duce rapid la instalarea hipoxiei (insuficienţei de oxigen), adesea foarte grave, ce primejduieşte însăşi viaţa bolnavului. În împrejurări de acest fel acţiunea brutală şi intensă a agentului etilologic provoacă dereglarea rapidă a funcţiei respiratorii cu epuizarea tuturor posibilităţilor compensatorii sau cu incapacitatea intervenţiei lor eficace. Dacă însă dereglarea este depăşită, vindecarea este posibilă cu conservarea mecanismelor adaptativ-compensatorii.

Insuficienţa respiratorie cronică este, dimpotrivă, rezultatul epuizării treptate, în timp, a rezervelor funcţionale, prin suprasolicitarea compensatorie a viciului respirator. Din acest motiv, deşi se instalează lent, iar tulburările sînt mult mai puţin dramatice decît cele din insuficienţa respiratorie acută, insuficienţa respiratorie cronică are perspective evolutive mult mai sumbre pentru bolnav. În aceste împrejurări, posibilitatea restabilirii integrale a funcţiei respiraţiei este imposibilă. De aceea, în clinică, tocmai insuficienţei respiratorii cronice i se acordă o atenţie particulară, în dorinţa de a limita viciul într-un stadiu cît mai precoce, pentru a se putea realiza stabilizarea funcţională cu maximum de profit pentru bolnav.

CAPITOLUL 44

Fiziopatologia aportului extern de oxigen. Hipoxia hipoxică

MARCEL SARAGEA

> Nu e nevoie să ne „coborîm" ca să ne consolidăm pe fundamente.
>
> G. Călinescu

Etapa de debut a respirației externe este reprezentată de pătrunderea aerului în căile respiratorii.

Deficitul aportului de origine externă (aparatul toraco-pulmonar fiind indemn) prin scăderea din diferite cauze a presiunii parțiale a oxigenului din aerul inspirat, reprezintă hipoxia hipoxică.

Spre deosebire de hipoxia hipoxică, deficitul aportului de oxigen de origine toracopulmonară realizează hipoxia/insuficiența respiratorie toracopulmonară.

Importanța acestor două forme de insuficiență de oxigen, înrudite patogenetic, este foarte diferită sub aspect clinic: frecvență, varietatea consecințelor posibile, gravitatea, dificultățile de diagnostic și tratament. În mod obișnuit, hipoxia respiratorie (toracopulmonară) preocupă într-o măsură mult mai mare clinica decît hipoxia hipoxică.

Există însă specialități, ca medicina aeronautică, cea sportivă, industrială etc., pentru care hipoxia hipoxică reprezintă o preocupare de prim ordin, întrucît ea nu apare drept consecința unui deficit a aparatului toracopulmonar, ci este rezultatul acțiunii unor condiții externe nefavorabile, posibilitățile ventilatoare ale organismului fiind nealterate. Este vorba de hipo- și hiperbarism.

La nivelul mării, organismul uman este supus unei presiuni a coloanei de aer de o atmosferă, respectiv unei presiuni barometrice de 760 mm Hg (tabelul 44.I). Presiunea parțială a O_2 din aerul inspirat la nivelul mării

Tabel 44.I

Scăderea presiunii barometrice la altitudine

Altitudinea	PB (mmHg)	PIO_2*
0	760	149
610	707	138
1 220	656	127
2 440	564	108
3 660	483	91
4 880	412	76
5 490	379	69
6 100	349	63
9 760	206	33
12 200	141	20
15 250	87	8
19 215	47	0

*. În aerul traheal, $PIO_2 = 0{,}2093 \times (760 - 47)$; în care 47 mmHg = PH_2O

este 149 mm Hg. La o altitudine de 610 m presiunea barometrică scade la 707 mm Hg, iar la presiunea parţială a O_2 în aerul inspirat scade la 138 mm Hg.

La adîncimea de 10 m sub nivelul mării presiunea creşte la două atmosfere, respectiv la 1520 mm Hg, iar la cea de 909 m adîncime ajunge la 90 atmosfere respectiv la 69098 mm Hg (tabelul 44.II).

Tabelul 44.II
Creşterea presiunii cu adîncimea

Adîncimea m	Atmosfere	Presiunea mmHg
nivelul mării	1	760
10	2	1 250
20	3	2 280
30	4	3 040
40	5	3 800
90	10	7 600
190	20	15 200
290	40	22 800
909	90	69 098
10 850	1 084	823 726

Hipobarismul

Noţiuni de fiziologie clinică

Pe măsură ce altitudinea creşte, presiunea exercitată de coloana de aer scade. Scăderea presiunii parţiale a O_2 din aerul inspirat (PIO_2) determină răspunsul ventilator la altitudine; răspunsul fiind deficitar, diminuă aportul de O_2. Diminuarea aportului de O_2 de origine externă, aparatul toracopulmonat fiind indemn = *hipoxia hipoxică*; cînd presiunea parţială a O_2 din aerul inspirat scade ca urmare a înlocuirii lui cu un alt gaz (de exemplu CO) = *intoxicaţie.*

Fiziopatologia hipobarismului

Hipoxia hipoxică

Pentru înţelegerea mecanismului de apariţie a unei astfel de hipoxii trebuie precizat că raportul dintre altitudine şi presiunea aerului nu este liniar. Explicaţia: la altitudini mari densitatea aerului creşte cu scăderea temperaturii:

— la nivelul mării, PIO_2 din aerul uscat este 160 mm Hg (149 mm Hg în aerul traheal saturat cu vapori de apă);

— la altitudinea de 6100 m, PIO_2 scade la 75 mm Hg (63 mm Hg în aerul traheal), valoare sub care apar semne de hipoxie. Această valoare nu reprezintă „plafonul" maxim de adaptare a capacității respiratorii la altitudine; dacă se respiră O_2 pur, „plafonul" adaptării poate ajunge pînă la altitudinea de cca. 12 000 m.

Adaptarea organismului la altitudine diferă după cum ascensiunea la peste 3 000 m deasupra nivelului mării se face brusc (cu avionul sau racheta), sau lent (ascensiune pe munte). Deosebită de acestea este compensarea celor care trăiesc de generații la altitudini de peste 3 000 m, mai exact a celor care, prin compensare, s-au aclimatizat la astfel de altitudini.

Deoarece fenomenele apar în lipsa oricărui defect al aparatului toracopulmonar, fiind rezultatul excesiv al diminuării presiunii barometrice, hipoxemia hipoxică poate fi perfect reprodusă experimental (atît pe om cît și pe animale) cu ajutorul barocamerelor.

Manifestările obținute în barocameră, unde nu intervin factori supraadăugați (efort etc.), ajută la cunoașterea consecințelor **hipoxiei hipoxice pure**, respectiv diverselor particularități ce țin de intensitatea și viteza instalării ei.

Pe această cale, s-a stabilit că, în ordinea apariției lor, manifestările hipoxiei hipoxice se caracterizează inițial prin reacții funcționale cu caracter compensator, urmate de instalarea treptată a unor tulburări cu caracter lezional.

În condițiile *scăderii bruște* a presiunii în barocamere, cele mai importante *fenomene compensatorii* care apar sînt: hiperventilație, tahicardie cu creșterea debitului cardiac, golirea rezervoarelor sanguine cu creșterea volumului sanguin circulant și poliglobulie, hemoconcentrație, creșterea tensiunii arteriale, ameliorarea circulației coronariene și cerebrale.

Dacă aceste reacții se dovedesc insuficiente pentru menținerea unei aprovizionări satisfăcătoare cu O_2 a țesuturilor, apar primele semne de *suferință ale țesuturilor* și în special a țesutului nervos: la început hiporeflectivitate, ulterior hiperreflectivitate, pentru ca în fazele avansate să apară convulsii. Acestea sînt precedate de instalarea treptată a tulburărilor de coordonare, psihomotorii, ale funcțiilor analizatorilor. Dacă tulburările progresează se instalează treptat o stare de somnolență, pierderea stării de conștiență și în sfîrșit apar respirații periodice ce preced moartea.

Aceste semne de suferință nervoasă evoluează paralel cu tulburări viscerale variate — sanguine, metabolice — de importanță corespunzătoare intensității hipoxemiei.

Unul din factorii cu rol important în geneza manifestărilor din sindromul hipoxiei este scăderea concentrației sanguine a CO_2, prin hiperventilație compensatorie, care se instalează pe măsura scăderii aportului de oxigen. Prin modificarea pH și a consecințelor sale umorale, apar variații în concentrația ionilor interesați în procesele de reglare a excitabilității neuromusculare (K^+, PO_4^{+3}, Ca^{2+}, Mg^{2+}).

Atunci cînd organismul trăiește timp îndelungat într-o ambianță cu presiunea barometrică scăzută se realizează condiții care reprezintă expresia adaptării stabile la solicitările caracteristice acestei situații. Ea se produce prin „aclimatizarea" organismului la noile condiții, grație intervenției treptate a unor mecanisme compensatorii stabile și economice. Dintre acestea cele mai importante sînt:

— ameliorarea capacității vitale respiratorii, cu creșterea debitului ventilator prin creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii;

— poliglobulie prin hiperproducție, datorită stimulării măduvii prin eritropoetină și consecutiv creșterea cantității de hemoglobină circulantă;

— creșterea debitului cardiac prin creșterea forței de contracție a miocardului și ameliorarea golirii ventriculare;

— intervenția unor mecanisme tisulare ce asigură extracția mai eficace a oxigenului din sînge și chiar unele modificări de structură biochimică, cum ar fi creșterea cantității fermenților respiratori ce permit utilizarea mai bună a O_2 la nivelul țesuturilor (s-a demonstrat creșterea cu 260—330% a citocromului c în mușchii scheletici ; de asemenea cantitatea de vitamină B_2 din mușchi prezintă creșteri importante pe seama rezervelor hepatice).

Aceste modalități compensatorii, odată apărute, suprimă necesitatea intervenției mecanismelor precoce, labile, dar puțin economice cum sînt tahicardia, tahipneea etc., în asemenea măsură încît existența tahipneii la un individ ce trăiește la mari altitudini trebuie considerată mai curînd ca expresia unei tulburări a funcției respiratorii sau circulatorii decît ca o reacție adaptativă.

În concluzie, tulburările ce apar în cursul hipoxiei hipoxice se datoresc scăderii presiunii parțiale a oxigenului în gazul alveolar ca urmare a modificării presiunii barometrice sau compoziției aerului inspirat. Datorită faptului că în aceste împrejurări funcția respiratorie este normală, apariția hipoxemiei este rezultatul incapacității organismului de a face față unor condiții externe ce depășesc posibilitățile sale adaptative. Hiperventilația compensatoare, ce corectează în oarecare măsură suboxigenarea sanguină, determină eliminarea excesivă a CO_2 a cărui consecință este hipocapnia și modificarea reacției mediului intern spre alcaloză.

Hipoxemia și hipocapnia sînt factorii principali ce generează diferitele reacții și tulburări în centrul cărora se găsesc totdeauna fenomene neurologice, ca expresie a marii sensibilități a țesutului nervos față de hipoxie. Particularitățile manifestărilor clinice, în diferite situații concrete, țin de deosebirile etiopatogenice de producere a hipoxiei hipoxice.

Hipoxia de altitudine apare la oamenii neantrenați. Ea se instalează brusc datorită scăderii de la început a presiunii barometrice și respectiv a PO_2 din aerul inspirat. Scăderea bruscă a PIO_2 se însoțește de creșterea ventilației / minut și scăderea PCO_2 din aerul alveolar și a $PaCO_2$; scăderea $PaCO_2$ produce *alcaloză respiratorie* care se însoțește de scăderea PCO_2 din LCS, căruia îi crește pH.

Hipoxia de altitudine, stimulînd chemoreceptorii sinocarotidieni și endocardoaortici mediază revenirea la normal a ventilației / minut respectiv a PIO_2 și $PaCO_2$.

Dacă șederea la altitudine se prelungește 5—10 zile, intră în funcție un mecanism de reglare a pH LCS : alcaloza respiratorie din vecinătatea chemoreceptorilor centrali inhibă, de data aceasta, hiperventilația indusă de periferie ; în același timp creșterea pH în LCS stimulează deplasarea bicarbonaților din LCS spre sînge. În aceste condiții, pH LCS revine la normal, iar stimularea chemoreceptorilor centrali, încetînd prin corectarea alcalozei respiratorii (datorită deplasării bicarbonaților din LCS spre sînge), ventilația minut crește numai datorită stimulării chemoreceptorilor periferici de către valoarea redusă a PIO_2. Sistemul de reglare a pH LCS, prin spolierea conținutului său în bicarbonați și diminuarea consecutivă a principalului său sistem tampon, permite ca la orice creștere a PCO_2 să se producă o variație amplă a pH LCS. Corolarul : o nouă creștere a ventilației/minut.

Dacă, după 10 zile de la ședere la mare altitudinea, se administrează subiecților aer cu PIO_2 crescută, ventilația / minut nu mai revine la valoarea de la nivelul mării. Explicația : creșterea PCO_2 în sînge și LCS, provocată de creşterea bicarbonaţilor în LCS. Rezultatul : anularea tendinţei la reducere a ventilaţiei / minut.

Concluzii :

— adaptarea la mari altitudini este rezultatul jocului combinat al stimulării chemoreceptorilor centrali, alternativ cu al celor periferici ;
— ascensiunea rapidă creează variaţii bruşte de presiune barometrică.

Scăderea rapidă şi importantă a presiunii barometrice, respectiv a presiunii parţiale a oxigenului în aerul inspirat, împiedică desfăşurarea eficace a tuturor posibilităţilor compensatorii ale respiraţiei. Consecinţa : este favorizată instalarea cu uşurinţă a unui tablou hipoxic destul de caracteristic. Particularităţile şi gravitatea tulburărilor sînt, într-o importantă, măsură determinate de o serie de factori patogeni asociaţi : variaţiile termice importante, influenţa unor factori caracteristici zborului cu avionul sau racheta (acceleraţii bruşte, trepidaţii, vicierea aerului din cabine cu gaze de combustie).

Altitudinile atinse cu ajutorul mijloacelor moderne de ascensiune (în camere presurizate) sînt foarte mari şi depăşesc cu mult limitele fiziologice de adaptare ale organismului. Astfel că orice defecţiune a sistemelor de protecţie şi presurizare poate provoca accidente grave.

Incapacitatea de adaptare rapidă şi economică la mari altitudini poate genera :

Boala acută a înălţimilor rezultată din combinarea efectelor hipoxice cu cele ale alcalozei respiratorii.

Edemul pulmonar de altitudine (clinic asemănător cu cel care complică insuficienţa ventriculară stîngă) avînd drept cauză probabil creşterea presiunii hidrostatice în micile vase pulmonare, la rîndul ei generată de creşterea excesivă a presiunii arteriale pulmonare şi a diferenţei mari faţă de presiunea venoasă.

Ascensiunea lentă pe munte are avantajul instalării lente a variaţiilor de presiune parţială a O_2, iar altitudinile ce pot fi atinse în astfel de împrejurări nu depăşesc limitele adaptabilităţii. Factorul care complică şi îngreuează procesul de adaptare în aceste condiţii este efortul fizic, care cere un aport crescut de oxigen. Factorii asociaţi care limitează adaptabilitatea la altitudine sînt reprezentanţi de elementele constitutive ale macroclimei (umiditate, temperatură, curenţi de aer, gradul de ionizare a aerului). În funcţie de aceşti factori, limitele adaptabilităţii diferă mult în diversele masive muntoase, în raport cu condiţiile concrete locale. Astfel în Anzii Sud-Americani această limită urcă pînă la 7 000 m, în timp ce în alte masive ea este mai coborîtă.

Aclimatizarea. Locuitorii care trăiesc la mari altitudini (locuitorii platourilor înalte din Anzi — 4 000 m — sau şerpaşii din Nepal) sînt adaptaţi de generaţii la PIO_2 scăzute. Ei prezintă ca mecanisme compensatorii :

— ventilaţia / minut puţin crescută ;
— $PaCO_2$ mai crescută (hipercapnie) şi PaO_2 mai redusă (hipoxemie).

La aceşti locuitori, născuţi şi aclimatizaţi la mari altitudini, pragul de excitabilitate a centrilor respiratori este ridicat. Consecinţa : sensibilitatea foarte redusă a răspunsului ventilator la hipoxie. Explicaţia : creşterea pragului de excitabilitate a centrilor nervoşi de reglare a respiraţiei externe pare a fi cîştigată, în urma expunerii copiilor în primii doi ani de viaţă extrauterină la PIO_2 scăzută. După doi ani, creşterea pragului de excitabilitate devine permanentă şi se conservă chiar dacă locuitorii platourilor înalte sînt mutaţi la şes. Deci, la şes pragul de excitabilitate rămîne insensibil la hipoxie. El se aseamănă cu pragul de excitabilitate al bolnavilor suferind de tetralogia Fallop, care rămîne ca atare după ani de zile de la cura radicală a defectului cardiac.

Aclimatizarea locuitorilor care trăiesc de mai multe generaţii la mari altitudini se realizează şi prin alte mecanisme compensatorii :

— policitemie permanentă şi absolută, însoţită de uşoară scădere a hematocritului ;

— creşterea concentraţiei Hb (poate ajunge pînă la 20g/100 ml sînge) şi respectiv a cantităţii de Hb redusă, care explică cianoza ;

— turtirea curbei de disociere a HbO_2 şi devierea ei spre dreapta, care indică scăderea afinităţii Hb pentru O_2, prin creşterea 2,3 difosfogliceratului eritrocitar (similară cu creşterea întîlnită la bolnavii suferind de afecţiuni cardiace congenitale cianotice) ;

— creşterea capacităţii pulmonare totale.

La cei aclimatizaţi poate să apară *boala cronică a înălţimilor* (boala Monge) caracterizată prin scăderea progresivă a capacităţii de efort fizic şi a activităţii psihice, dispnee, hipertensiune arterială pulmonară considerabilă plus hipoxemie şi hipercapnie (insuficienţă ventilatorie globală), mai accentuată decît la cei care trăiesc în aceleaşi condiţii. Mecanismul probabil al bolii : stimularea insuficientă a centrilor respiratori şi, consecutiv, hipoventilaţie alveolară globală de origine neurogenă.

Vicierea atmosferei

Prin înlocuirea parţială a O_2 de către un alt gaz se pot provoca tulburări direct proporţionale cu gradul de modificare a compoziţiei aerului inspirat, respectiv gradului de scădere a presiunii parţiale a oxigenului din aerul inspirat. Dacă nu există alte influenţe supraadăugate, se poate instala tabloul tipic al unei hipoxii hipoxice. De obicei însă, gazul ce viciază aerul inspirat are el însuşi o influenţă nocivă directă asupra activităţii respiratorii, care agravează hipoxia. Aşa se întîmplă de pildă în intoxicaţia cu oxid de carbon — factor principal de viciere a aerului în anumite condiţii ale muncii industriale *.

De exemplu CO combinîndu-se cu Hb din sînge, o face parţial (cantitativ) inaptă pentru transportul O_2.

Afinitatea Hb pentru CO este de 300 ori mai mare decît pentru O_2. Din acest motiv cînd aerul atmosferic conţine numai un mic procent de CO, hemoglobina fixează gazul toxic şi nu se mai combină cu volumul echivalent de O_2.

Pe lîngă acţiunea lui de deplasare a O_2 din Hb, CO inhibă enzimele respiratorii tisulare (proprietate histotoxică), producînd leziuni anatomopatologice, în special la nivel SNC.

---

* Atunci cînd concentraţia de CO, CO_2 şi H_2S sînt atît de mari încît să pună prolema hipoxiei, intoxicaţia este rapid mortală. Cel mai frecvent, într-o intoxicaţie cu gaze inerte (netoxice) se pune problema hipoxiei hipoxice; exemplu intoxicaţia cu CH_4, N_2.

Revenirea din intoxicația cu CO poate fi completă, dacă intoxicatul nu a fost expus timp prea îndelungat la concentrația (mare) de toxic.

Această condiție fiind îndeplinită, desfacerea rapidă a legăturii stabile dintre Hb și CO (carboxihemoglobina) este facilitată de expunerea bolnavului într-o atmosferă bogată în O_2 și CO_2 (6–7%). În această concentrație, CO_2 stimulează centrii respiratori și reduce afinitatea Hb pentru CO.

Factorul esențial în generarea tulburărilor rămîne același : scăderea presiunii parțiale a oxigenului în gazul alveolar și, consecutiv, suboxigenarea sîngelui arterial (hipoxemie). Datorită acestei geneze, hipoxia hipoxică prezintă caracteristici apropiate de cele ale insuficienței respiratorii parțiale, modificările compoziției gazoase ale sîngelui fiind reprezentate de un grad variabil de hipoxemie, fără hipercapnie. Des apare hipocapnie, uneori importantă, ca rezultat al hiperventilației compensatorii.

Hiperbarismul

Noțiuni de fiziologie clinică

Conform legii Boyle-Mariotte, la temperatură constantă, dublarea presiunii înjumătățește volumul. Aplicată la hiperbarism în cursul imersiunilor, cantitățile de gaz din organism fiind comprimate, ocupă volume mai mici, decît cele pe care le ocupă la suprafața mării. Astfel :
— la suprafața mării presiunea fiind de o atmosferă (760 mm Hg), capacitatea pulmonară totală (CPT) a unui scafandru este de 6 litri aer ;
— la 20 m adîncime presiunea fiind de trei atmosfere (2280 mm Hg presiune), CPT nu mai măsoară decît doi litri. La această adîncime presiunea parțială a O_2 din aerul alveolar a unui scafandru care inspiră aer atmosferic (cu conținut normal de 25% O_2) măsoară 480 mm Hg (tabelul 44. II).

Fiziopatologia hiperbarismului.

La adîncimea de 900 m PaO_2 atinge 14 000 mm Hg. La valori atît de ridicate apar tulburări nervoase care se manifestă la început prin convulsii urmate de comă și moarte *

În condiții de hiperbarism (valori ridicate ale presiunii) răspunsul respirator se traduce prin :
— diminuarea frecvenței respiratorii și creșterea volumului curent. Însă, din cauza că predomină scăderea ventilației, se micșorează ventilația/minut ;
— echivalentul ventilator al O_2 la efort muscular, efectuat în condiții de presiune crescute (hiperbarism), este mai mic decît la presiunea barometrică normală. Cu alte cuvinte în regim hiperbaric ventilația / minut crește mai puțin pentru același consum de O_2. În aceste condiții se produce hipoventilație care provoacă creșterea $PaCO_2$. Consecința : apariția narcozei. Aceasta împreună cu toxicitatea oxigenului la presiune parțială crescută influențează mai curînd SNC și ceva mai tardiv aparatul toracopulmonar.

---

* Pentru a evita excavarea toracelui, scafandrii trebuie să efectueze o inspirație maximă înainte de a plonja în apă.

La mare adîncime apare așa numita *beție a adîncurilor* atribuită efectelor pe care le exercită după unii azotul la presiuni mari, după alții narcoza hipercapneică. Dacă comprimarea durează, N_2 trece în cantități mari din aerul alveolar în lichidele și grăsimile tisulare unde se dizolvă pînă la saturație.

Decomprimarea prin revenirea rapidă la *nivelul mării*, permite azotului, O_2 și CO_2, ieșind din soluție, să formeze bule mari de gaz care provoacă: dureri în articulații, blocarea circulației pulmonare, generează embolii gazoase pulmonare, coronariene sau cerebrale, edem pulmonar cu sfîrșit letal, prin așa numita *boală a chesoanelor*. Pentru a o evita se recomandă ca decomprimarea, adică ascensiunea la suprafață, să se facă lent.

BIBLIOGRAFIE

Actualites en pathologie infectieuse bronchopulmonaire: abcès du poumon. Rev. Prat., 1990, **40**: 918 Symp.

ANASTASATU C., BRAILEANU A., POP T., *Scintigrafia pulmonară.* Ed. Medicală, București, 1970.

ANNAT G., VIALE J. P., DELAFOSSE B., BOUFFARD V., *Que peut-on attendre de la mesure continue dès échanges gazeux pulmonaires en réanimation?* Rev. Prat., 1990, **40**, 2463.

ASTOUL P. H., BOUTIN C., SEITZ B., *Diagnostic des pleurésies.* Rev. Prat., 1990, **40**: 1829.

AUERBECH, O., *Changes in bronchial épiteliun in relationship to cigarette smoking,* 1955—1960, 1970—1977. N. Engl. J. Med., 1979, **300**: 381.

BASSAND J. P., *Embolie pulmonaire.* Rev. Prat., 1990, **40**: 357.

BATES D. V., MACKLEM P. T. (eds.), *Respiratory function in disease,* 2nd ed., Saunders et Co., Philadelphia, 1971.

BEESON P., B., Mc DERMOTT W., WYNGAARDEN F. B. (eds.), *Cecil's Textbook of medecine* 5th ed., W. B. Saunders et Co. Philadelphia, 1979.

BIONE P., DANQECHIN—DURVAL E. R. P., *Une dysphagie,* 1990, Rev. Prat., **40**, 1433.

BEDOUELLE J., *La scoliose depuis 20 ans,* Rev. Prat., 1990, **40**: 55, Symp.

BLECHER M., BAR L. S., *Receptors and human Diseases.* Williams and Wilkins, Baltimore, 1981.

BONNET F., *Asthme et anesthésie,* Rev. Prat., 1990, **40**: 1112.

BRAUNER R., GRENIER P., *Syndrome alvéolaire et syndrome interstities.*, Rev. Prat. 1990, **10**: 2835.

BÜHLMAN A. A., ROSSIER P. H., *Klinische Phsiopatologie der Atmung.* Springer Verlag, Berlin, 1970.

CARTER D., *Small-cell carcinoma of the lung.* Am. J. Surg. Pathol., 1983, **7**: 787.

CHARPON D., VERVOLET D., Rev. Prat., 1990, **40**: 2154.

CHARBONNEAU P., SUISSE A., *Syndrome de défaillance multiviscerale* Rev., Prat., 1990, **40**: 2329.

CHARPON D., VERVLOET D., *L'asthme épidémique,* Rev. Prat., 1990, **40**: 2154.

CHURG A., GOLDEN J. Jr, *Current problems in the pathology of asbestosis—related disease.*

COMROE J. H, Jr., *Physiologie der Atmung.* Schattaer Verlag, Stuttgart, 1968.

COMROE J. H, Jr., FORSTER R. E., DUBOIS A. B., BRISCOE W. A., CARLSEN E., *Die LUNGE. Klinsche Physiologie und Lungefunktionspüfceagen.* Schattner Verlag, Stuttgart 1964.

CONN H. F, (ed.), Current therapy. W. B. Saunders Comp., Philadelphia 1980/1981.

COS J. D., YESNER, R. A., *Adenocarcinoma of the lung. Recent results from the veterans administration lung group.* Am. Rev. Dis., 1979, **120**: 1025.

COTES J. E., *Lung Function.* Blackwell Publ., Oxford, 1968.

CRAIGHEAD J. E., MOSSMAN B. T., *The pathogenesis of asbestos — associated diseases.* N. Engl. J. Med. 1982, **306**: 1446.

DAVIES S. F., SAROSI P., *Fungal infection of the lung. The big 3 — Histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis.* Postgrad. Med. J., 1983, **73**; 242.

DEPIERRE A., *Cancers bronho—pulmonaires secondaires.* Rev. Prat., 1990, **40**: 267.

CAPITOLUL 45

Fiziopatologia circulației pulmonare

MARCEL SARAGEA

> Vechiul și noul comunică între ele pe linia ascendentă a umanismului.
>
> G. Călinescu

Între cele două verigi principale ale sistemului de deservire cu oxigen a țesuturilor și de eliminare a CO_2 (aparatul toracopulmonar și transportul circulator) se interpune, ca o punte de unire, irigația funcțională pulmonară (mica circulație). Ea asigură, pe de o parte, unitatea funcțională a raportului și transportului gazelor respiratorii.

Pe de altă parte, datorită caracteristicilor sale de structură și funcție, patul vascular funcțional are capacitatea de a păstra echilibrul dinamic al circulației sistemice. El poate amortiza diferențele tranzitorii de debit între cordul drept și cel stîng, ca și variațiile de volum circulant din teritoriul circulației sistemice ce apar în diferite circumstanțe funcționale. Patul vascular pulmonar constituie o adevărată zonă tampon, capabilă să amortizeze variațiile hemodinamice excesive în circulația sistemică, apărute în cursul proceselor de redistribuție sanguină.

Prin aceasta, patul vascular pulmonar reprezintă un factor de menajare a activității cordului și de echilibru a circulației în general.

Totodată, prin relațiile sale cu parenchimul pulmonar și cu schimburile de gaze de la nivelul alveolelor pulmonare, constituie un important factor de unificare funcțională a ventilației cu circulația.

Hipoxemia, prin tulburarea micii circulații, poate fi condiționată fie, de exemplu, de creșterea, din diverse cauze a rezistenței la scurgerea sîngelui spre auriculul stîng, fie, de exemplu, de diverse pneumopatii cronice. În primul caz, tulburarea primitivă este circulatorie (hipoxie de transport) și se repercutează secundar asupra schimburilor de gaze (hipoxie de aport) care o agravează pe prima; în cazul al doilea, primitivă este tulburarea respiratorie (hipoxie de aport). Ea se repercutează asupra cordului drept și ulterior asupra circulației sistemice (hipoxie de transport care o agravează pe prima).

NOȚIUNI DE ANATOMIE FUNCȚIONALĂ

Vascularizația plămînilor este dublă; ea cuprinde: vasele bronhice, nutritive și vasele pulmonare, funcționale.

Vasele bronhice nutritive sau accesorii (vasa privata) asigură circa 1—2% din debitul circulației pulmonare (poate ajunge în insuficiența cardiacă pînă la aproximativ 80%). Ele derivă din circulația sistemică, și sînt reprezentate de arterele bronhice cu ramificațiile lor din rețeaua capilară terminală și venele bronhice, la care se adaugă vasele limfatice.

Arterele bronhice, cu ramificațiile lor, asigură irigarea bronhiilor și bronhiolelor pînă la nivelul bronhiolelor terminale, a țesuturilor peribronhice și, poate, a pleurei viscerale. În arterele bronhice presiunea este de 4—5 ori mai mică decît cea din sistemul arterial funcțional pulmonar.

Capilarele care derivă din ramificațiile arterelor bronhice sînt dotate cu numeroși receptori senzitivi, implicați în patogenia hipertensiunii pulmonare (HP). Ele se continuă cu două plexuri venoase (peribronhic și submucos) între care există numeroase anastomoze veno-venoase; primul, cel peribronhic, se întinde pînă aproape de hil, de unde se continuă cu venele bronhice care se varsă în vena azigos, în dreapta, și în vena hemiazigos sau vena intercostală, în stînga.

Plexul venos submucos drenează aproximativ 2/3 din sîngele bronhic în venele pulmonare. Datorită acestei particularități, sîngele oxigenat din circulația pulmonară, adică sîngele arterializat care părăsește plămînii prin venele pulmonare, este amestecat cu sîngele venos (denaturat).

Venele bronhice sînt profunde (adună sîngele din bronhiole și-l drenează în venele pulmonare) și superficiale (adună sîngele din bronhiile extraparenchimatoase, din pleura viscerală și de la nodulii limfatici). Aceștia din urmă comunică cu vasele pulmonare dar se deschid la dreapta în vena azigos, iar la stînga în venele intercostale inferioare sau în vena azigos accesorie. Aceasta explică de ce, după ocluzia parțială a venelor pulmonare, sîngele oxigenat este drenat prin venele bronhice și sistemele venelor azigos spre atriu drept.

Vasele pulmonare sau funcționale (vase publica) (tabelul 45.I) sînt formate din:

Trunchiul arterei pulmonare este format dintr-un endoteliu care se modifică în raport cu condițiile hemodinamice la care este supus; endoteliul se poate regenera din elemente conjunctive subendoteliale sau se poate acoperi de ateroame. Trunchiul arterei pulmonare este format dintr-un perete de două ori mai subțire decît peretele aortei, puțin extensibil și spre deosebire de aortă cu receptivitate redusă la procese degenerative, inflamatorii sau proliferative.

Arterele pulmonare (dreapta și stînga) și ramificațiile lor; ultimele ramificații sînt ramurile lobulare (echivalentele arteriolelor din circulația sistemică) cu o componentă musculo-elastică care favorizează constricția

Tabelul 45.I

Vasele sanguine pulmonare la cîine (după Kinseley, citat de Comroe Jr., 1968)

Vasele pulmonare	Număr	Diametru (mm)	Suprafața de secțiune (mm^2)
Artera pulmonară primitivă	1	15,5	181
Arterele pulmonare dreaptă și stîngă	2	11,5	208
Arterele lobare	8	5,96	223
Arterele de ordinul 3	1 021	1,0	801
Capilarele	6000 milioane	0,007	23 000
Venele de ordinul 10	1 021	1,22	1 194
Venele lobare	8	6,12	290
Venele pulmonare	4	13,75	756

spastică (factorul patogenetic al primului stadiu al hipertensiunii arteriale pulmonare — HAP).

Arteriolele precapilare, care continuă ramificațiile lobulare, sînt lipsite de țesut muscular; adventicea lor, fuzionînd cu țesutul conjunctiv interstițial, pregătește unitatea morfo-funcțională alveolo-capilară.

Rețeaua capilară este reprezentată de:

— *vasele (sinusurile) precapilare*, cu peretele lipsit de musculatură și format din endoteliu și adventice, care fuzionează cu peretele ductelor alveolare. Sub aspect funcțional ele scad presiunea și încetinesc viteza coloanei de sînge spre capilare. Sub aspect anatomic precapilarele comunică direct și cu rețeaua postcapilară prin derivații al căror mecanism este reglat de elemente epiteliale de tipul celor din vasele care asigură anastomozele arterio-venoase;

— *vasele capilare*, așezate mai ales în pereții alveolelor, ocupă o suprafață respiratorie de circa 60—70 m^2, au capacitatea de 200 cm^3 și debitul de 100 cm^3/secundă. Ele sînt străbătute în 0,8 secunde de sîngele care preia O_2 din aerul alveolar.

De amintit că:

— rețeaua capilară, provenită dintr-un singur precapilar, este comună mai multor alveole;

— aceiași alveolă poate primi sînge de la capilarele derivate din două arteriole care se anastomozează între ele la nivelul rețelei;

— capilarele pulmonare, spre deosebire de capilarele din alte teritorii, nu posedă, ca sistem de susținere, decît fibre elastice și de reticulină din structura țesutului alveolar. Aceasta explică de ce diametrul și lungimea capilarelor pulmonare sînt supuse la variații determinate de fluctuația umplerii cu aer a alveolelor.

— *vasele postcapilare* se deosebesc doar funcțional de cele capilare (ajută eliminarea CO_2 în căile aeriene terminale). Ele se leagă de precapilare prin „vase de tranzit" care devin active intermitent în funcție de necesități.

Circulația venoasă pulmonară (aferentă spre inima stîngă) se face printr-un sistem de vene către care converg capilarele perialveolare, prin ramuri interalveolare, intersegmentare și lobare din care se formează cele patru vene pulmonare:

— *rețeaua colectoare*: din confluența mai multor postcapilare care se adună prin intermediul unor vase scurte, (*venulae*, corespondentele arteriolelor din sectorul precapilar prevăzute cu sfinctere musculare ce ajută la reglarea circulației de întoarcere) se nasc ramurile perilobulare (interlobulare). Acestea, conținînd în structura lor celule musculare netede și țesut reticular, se unesc cu conductele aeriene terminale și favorizează reacții de tip inflamator. Ele se continuă cu ramurile intersegmentare care fac parte din categoria venelor mari; din confluența lor se formează ramurile lobare (scurte și așezate în afara parenchimului pulmonar);

— *venele pulmonare* reprezintă ultimul segment al circulației venoase; dinamica circulației la acest nivel este influențată de valvule și de țesutul muscular striat care intră în structura mediei segmentare intrapericardice și care reprezintă prelungirea miocardului atrial. De reținut că venele pulmonare se anastomozează cu cele bronhice, mediastinale, pericardice, esofagiene și cu venele plexului aortic, care fac legătura cu circulația sistemică.

Anastomozele dintre circulația nutritivă și cea funcțională. Se disting două categorii de anastomoze ale circulației pulmonare, ambele cu rol important în patogenia hipertensiunilor pulmonare:

Anastomoze arterio-arteriale sau *interarteriale*, care unesc arterele pulmonare cu cele bronhice. Ele se află la nivelul pătrunderii ramificațiilor arterelor pulmonare, în parenchimul pulmonar, adică acolo unde musculatura ramificațiilor, fiind foarte dezvoltată, constituie așa numitele „segmente de oprire". Este vorba de *Sperrarterien* prevăzut cu fibre musculare longitudinale: contracția sau relaxarea lor închizînd sau relaxînd arteriola, asigură aprovizionarea cu O_2 a membranei alveolo-capilare în teritoriile excluse ventilatorilor, mai exact în așa numitele zone atelectaziate „de rezervă". Se descriu anastomoze interarteriale de „tip scurt" (10—20 mm lungime, 50—100 μm, diametru) și de „tip lung" (20—40 mm lungime, 300—400 μm diametru).Prin ele, sîngele ajunge la venele pulmonare în care drenează și plexul venos submucos; existența lor devine evidentă în bolile ce interesează elasticitatea țesutului pulmonar sau în cele care, crescînd presiunea în circulația pulmonară, duc la dilatări semnificative ale arterelor bronhice; direcția scurgerii sîngelui prin ele se inversează în hipertensiunea pulmonară esențială. Explicația: valorile presiunilor din artera pulmonară depășesc pe cele din circulația sistemică.

Anastomozele arteriovenoase fac legătura între ramurile lobulare ale arterei pulmonare și ramurile postcapilare (lobulare) ale venelor pulmonare, ocolind rețeaua capilară. Ele reprezintă adevărate căi de derivație pentru fluxul sanguin din circulația funcțională.

La aceste două categorii de anastomoze de adaugă:

— canalele dintre vaso-vosorum (ramuri ale arterelor bronhice) și ramificațiile terminale ale arteriolelor pulmonare;

— conexiunile dintre ramurile arterelor pulmonare și arterele bronhice.

În condiții patologice, dacă patul capilar este distrus sau obliterat, sîngele scurtcircuitează artera pulmonară prin anastomoză arterio-arterială (dintre capătul pulmonar și cel bronhic), ajungînd în artera bronhică, și, de aici, prin anastomozele arterio-venoase, în plexul bronhic. De aici, prin anastomozele veno-venoase bronhice, sîngele este drenat în vena pulmonară și apoi în cordul stîng. Pe această cale deci, în circulația sistemică ajune sînge suboxigenat, producînd insuficiență respiratorie prin scurtcircuitare. Este vorba de un mecanism care explică, pe de o parte, insuficiența respiratorie din bronhiectaziile întinse și, pe de altă parte, hipertensiunea arterială pulmonară, determinată de distrugeri mari ale patului capilar.

De reținut că:

— prin anastomoze, sîngele poate circula în ambele sensuri; sensul circulației este dictat de diferența de presiune sanguină dintre cele două capete ale anastomozei;

— circulația sîngelui prin anastomozele vasculare dintre sistemul bronhic și cel funcțional demonstrează că cele două sistene, nutritiv și funcțional, nu sînt izolate; ele sînt strîns legate într-un sistem circulator unitar, capabil de a se suplini și completa unul pe celălalt; separarea în circulație bronhică și pulmonară este mai mult de ordin formal decît de ordin funcțional.

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE CLINICĂ

Caracteristica circulatorie a plămînilor (ca de altfel şi a ficatului) constă în existenţa a două sisteme de irigaţie, bronhică şi pulmonară, respectiv suprahepatică şi portală, separate la origine, dar conectate pe parcurs.

Circulaţia bronhică, derivată din circulaţia mare (sistemică), irigă bronhiile şi bronhiolele, arterele pulmonare (vasa vasorum) şi nervii care deservesc plămînii (vasa nervorum); ambele sînt contactate la mai multe niveluri prin comunicări libere între capilare, care pot drena sîngele fie în sistemul venos sistemic, via vena azigos, fie în atriu stîng, via venele pulmonare:

— sîngele venos provenit din primele 1—2 diviziuni bronhice este drenat în atriul drept;

— sîngele venos provenit din căile aerifere mai periferice este drenat în atriu stîng prin anastomoze cu venele pulmonare. El reprezintă cca 1—2% din debitul cardiac.

În bronhitele cronice, sîngele venos astfel drenat este mult intensificat, putînd ajunge la valori de 10 ori mai mari decît cele normale;
— comunicările la nivel capilar între cele două circulaţii (bronhică şi funcţională pulmonară) reprezintă un şunt anatomo-potenţial. El devine real cînd, crescînd presiunea în atriu stîng, evită creşterea presiunii din capilarele pulmonare (sîngele este drenat de partea unde presiunea este mai scăzută).

În condiţii patologice, volumul sanguin şuntat poate creşte foarte mult. Fenomenul apare în absenţa congenitală a unui segment al arborelui arterial pulmonar, după ocluzii arteriale pulmonare, în vasoconstricţia hipoxică a arteriolelor pulmonare sau după distrugerea unei porţiuni importante a patului vascular pulmonar, de exemplu în emfizem.

In insuficienţa cardiacă congestivă, fluxul arterial bronhic, care primeşte obişnuit 2% din debitul cardiac, este crescut.

Rolul circulaţiei pulmonare este funcţional:
— realizează un contact strîns (optim) între sîngele amestecat din capilarele pulmonare cu conţinut scăzut în O_2 şi crescut în CO_2 şi aerul alveolar în care concentraţia O_2 este mare şi cea a CO_2 minimă;
— are funcţia de rezervor sanguin (în condiţii obişnuite capacitatea vaselor pulmonare este de aproximativ 600 ml sînge, adică a 10-a parte din cea a patului vascular sistemic). Din 600 ml sînge, 100 ml se află în capilarele pulmonare şi restul în vasele pulmonare mari (în special în venele pulmonare, considerate ca anexe ale atriului stîng). Ele pot descărca o cantitate crescută de sînge în cordul stîng, menţinîndu-i nemodificat debitul, chiar cînd frecvenţa ventriculară diminuă, sau cînd, prin dilataţie, cordul stîng îşi măreşte capacitatea;
— îndeplineşte rolul de filtru sanguin, oprind la nivelul vaselor mici embolusuri, care altfel ar ajunge în circulaţia sistemică, eventual blocînd vasele unor organe vitale (creier, cord, etc.);
— în condiţii patologice sechestrează leucocite (importanţă neelucidată).

Ca urmare a folosirii cataterismului cardiac s-au putut stabili *deosebirile funcționale esențiale între circulația mare (sistemică) și cea mică (pulmonară)*:

— circulația pulmonară este singura circulație de organ care primește întregul debit cardiac; la fiecare sistolă, ventriculul drept expulzează în circulația pulmonară aceiași cantitate de sînge pe care ventriculul stîng o propulsează în circulația sistemică;

— la om, circulația pulmonară se desfășoară la un regim tensional (tabelul 45.II) de 1/7—1/8 din presiunea circulației sistemice. Regimul tensional din circulația pulmonară este de abia suficient pentru a ridica în ortostatism sîngele pînă la nivelul regiunilor apicale ale plămînilor. Patul vascular însă se destinde cu ușurință deoarece, opunînd o rezistență scăzută fluxului sanguin, impune ventriculului drept un travaliu mult mai mic, decît cel impus ventriculului stîng;

Tabelul 45.II

Valorile hemodinamice caracteristice circulației pulmonare și celei sistemice

Circulația pulmonară			Circulația sistemică
Presiunea arterială (mmHg)	sistolică	25	125
	diastolică	8	80
	medie	12	95
Presiunea capilară (mmHg)		6—9	25
Debitul sanguin (l/min × M^2)		3,1	3.1
Volumul sanguin (ml)		500	5000
Indicele rezistenței vasculare pulmonare totale (dine × 5 × cm ^{5} × M ^{2}		100—200	1800

— în condiții de repaus, teritoriul circulator pulmonar este străbătut de sînge în aproximtiv 0,7 s; în eforturi intense timpul de tranzit este de 0,3 s, deci egal cu cel din circulația sistemică (deși lungimea vaselor este incomparabil mai mică în circuitul pulmonar) ca urmare a imensei suprafețe a patului capilar pulmonar (normal = 60 m^2, în eforturi mari poate depăși 100 m^2);

— circulația pulmonară nu este controlată numai de gradientul presional dintre artera pulmonară (ventriculul drept) și atriul stîng, ci și de variațiile fazice ale presiunii intratoracice ritmate de respirație care exercită importante influențe asupra vaselor pulmonare cu perete vascular slab dezvoltat;

— circulația pulmonară posedă singurul circuit arterial care transportă sînge cu un conținut crescut de hemoglobină desaturată; existența gradientului presiunilor gazelor de la nivelul interferenţei aer-sînge şi a suprafeţei imense de contact, permit însă aproape instantaneu realizarea schimburilor de gaze (O_2 într-un sens, CO_2 în sens opus).

La om, datorită corelaţiilor care se stabilesc între presiunile şi rezistenţele intrapulmonare, ca urmare a influenţei gravitaţiei, s-a constatat existenţa unei distribuţii zonale a fluxului sanguin.

Mai exact, s-a constatat: în ortostatism tendinţa la dilatare a vaselor de la baza plămînilor, concomitent cu tendinţa de colabare a vaselor apexiene. Aceste constătări au condus la diferenţierea a trei zone pulmonare (vezi capitolul 43 pag. 733):

Zona I, reprezentată de apexurile pulmonare este caracterizată printr-o presiune arterială (Pa) mai mică decît presiunea alveolară (PA), care la rîndul ei, este mai mare decît presiunea venoasă (Pa < PA > Pv). Teoretic în această zonă fluxul sanguin ar trebui să lipsească, deoarece capilarele ar trebui să fie colabate. În condiţii fiziologice însă, presiunea arterială pulmonară este suficientă pentru a urca o anumită cantitate de sînge pînă la nivel apexian (15 cm deasupra cordului).

Ca urmare a scăderii presiunii intraarteriale (de exemplu în hemoragii grave) raporturile presionale se schimbă şi vîrfurile rămîn neirigate. Se instalează astfel un spaţiu mort alveolar, respectiv o zonă pulmonară ventilată, dar neirigată.

Zona II, situată sub precedenta, se caracterizează printr-o presiune arterială mai mare decît presiunea venoasă (Pa > PA > Pv). În această zonă, pe de o parte, fiecare vas sanguin se prezintă ca un tub cu pereţi subţiri şi supli, înconjurat de o cameră în care presiunea (alveolară) este mai mare decît presiunea de ieşire (presiunea venoasă). Pe de altă parte, debitul nu mai depinde de diferenţa de presiune arterio-venoasă, ci de diferenţa de presiune arteriolo-alveolară.

În această zonă (asemuită cu o cascadă), în care răspunzătoare pentru debit este diferenţa dintre presiunea alveolară, debitul sanguin creşte spre bază; el este în relaţie liniară cu diferenţa de presiune arteriolo-alveolară care creşte în acelaşi sens. Explicaţia: presiunea arterială creşte regulat craniocaudal, în timp ce presiunea alveolară este în raport invers cu cea arterială.

La nivelul zonei II, fluxul sanguin depinde de diferenţa dintre presiunile arterială şi cea alveolară şi nu de diferenţele arterio-venoase (ca în alte teritorii vasculare), deoarece presiunea venoasă nu are importanţă funcţională atîta timp cît nu depăşeşte presiunea alveolară. De asemenea, ca urmare a faptului că presiunea arterială creşte progresiv în sens craniocaudal, iar presiunea intraalveolară se modifică în sens invers, diferenţa de presiune care controlează fluxul sanguin creşte şi ea, explicînd procesul intens de recrutare capilară prezent în această zonă.

Zona III-a, situată spre bazele plămînului, este caracterizată prin Pa > PA < Pv. De aceea fluxul sanguin depinde de diferenţa de presiune arterio-venoasă (la fel ca în alte teritorii vasculare). În această zonă creşterea fluxului sanguin se realizează mai ales prin distensia capilarelor. Calibrul acestora este mai mare în părţile declive ale zonei, din cauza creşterii gradientului presional arterio-alveolar, gravitaţiei şi, probabil, prin recrutarea unor vase anterior neperfuzate.

Modificările raporturilor dintre Pa, Pv și PA, apărute în diferite condiții, au ca urmare schimburi ale presiunii transmurale.

Creșterea Pv face ca o zonă mai mare de plămîn să aibă condiții hemodinamice de zona III și prin influența retrogradă să mărească Pa și presiunile transmurale în toate vasele, să provoace dilatarea unor vase și recrutarea de căi colaterale, cu scăderea consecutivă a gradientului de perfuzie.

Creșterea PA face ca o zonă pulmonară mai largă să aibă caracteristici hemodinamice ale zonelor I și II; dacă debitul cardiac rămîne constant, expansiunea zonei I face ca sîngele să fie dirijat și pe alte căi, avînd ca urmare creșterea Pa, în timp ce creșterea presiunilor transmurale destinde și recrutează vase în zonele I și II.

Cu toate progresele realizate ca urmare a utilizării cateterismului cardiac, fiziologia și fiziopatologia micii circulații continuă să rămînă un domeniu dificil de cunoscut și încă dominat de incertitudini.

Numeroasele interferențe funcționale ce se realizează la acest nivel, rezultînd din particularitățile activității celor doi ventriculi, din variațiile permanente ale circulației sistemice ce se reflectă asupra micii circulații prin variații de volum circulant și de aport venos, din relațiile cu circulația pulmonară nutritivă — bronhică — și din activitatea respiratorie, inclusiv modificările funcționale și structurale ale pulmonului și variațiile de presiune intratoracică etc., determină, pe de o parte, implicații multiple care fac adesea extrem de dificilă analiza și interpretarea corectă a unor modificări funcționale ce se produc în mica circulație, și, pe de altă parte, plasează această modalitate de producere a insuficienței respiratorii între hipoxia prin tulburarea aportului de O_2 și cea a transportului de O_2.

Reglarea presiunii arteriale pulmonare

Valorile acesteia sînt condiționate în esență de doi factori: debitul cardiac; rezistența la scurgerea sîngelui către sectorul venos pulmonar și auricular stîng.

Variațiile fiziologice și patologice pe care le prezintă presiunea arterială din mica circulație sînt rezultatul unui mare număr de influențe ce se exercită asupra celor doi factori separat sau simultan.

Ca rezultat al acestor influențe, modificările presiunii arteriale pulmonare se pot grupa schematic după *mecanismul lor de producere* în trei categorii principale:

— modificări produse de influența locală (reflexe, umorale, mecanice) exercitate asupra patului vascular pulmonar sau (și) asupra cordului, pornind de la nivelul diferitelor structuri din cutia toracică în relație directă sau indirectă cu patul circulant pulmonar (variații în compoziția aerului alveolar și sanguin, modificări de structură a parenchimului pulmonar și a rețelei vasculare, tulburări în activitatea cordului stîng, variații de presiune intratoracică etc.);

— influențe circulatorii pulmonare, consecutive unor modificări variate ale circulației sistemice, care se reflectă cel mai adesea pasiv asupra caracteristicilor hemodinamice ale micii circulații, fie ca urmare a stazei în amonte de cordul stîng (secundară unui obstacol arteriolar periferic puternic), fie prin modificări de aport venos la cordul drept, de diverse origini;

— variații ale regimului circulației sanguine în pulmon ca urmare a unor influențe reglatoare centrale de diferite origini, exercitate direct prin intermediul formațiunilor nervoase vegetative sau indirect, cu participarea unor verigi intermediare umorale.

De fapt, realitatea se încadrează cu dificultate într-o asemenea schemă; majoritatea modificărilor circulatorii pulmonare rezultă din interferența acestor influențe, particularitățile manifestărilor fiind condiționate doar de predominența unora din ele.

Marea varietate a consecințelor induse asupra micii circulații de către diferite influențe fiziologice sau patologice este legată în primul rînd de particularitățile structurale și funcționale ale patului circulant pulmonar. Aceste particularități explică și deosebirile evidente ce apar în raport cu caracteristicile hemodinamice din circulația sistemică. Situația specială a circulației pulmonare, închise în întregime în cușca toracică, și relațiile sale strînse cu funcția respiratorie, constituie de asemenea factori importanți ce condiționează deosebirile de hemodinamică și de reglare la acest nivel.

S-a menționat deja că, în condiții de repaus, sîngele trimis în artera pulmonară de ventriculul drept — al cărui debit variază în mod normal între 2,5 și 4 l/minut/m^2 — se răspîndește în capilarele pulmonare pe o suprafață foarte întinsă (60—70 m^2) într-o peliculă extrem de fină (de ordinul 0,01 mm) care realizează condiții optime pentru schimbul de gaze la nivelul membranei alveolocapilare. Din această cauză, deși suprafața capilară e foarte mare, cantitatea de sînge ce se găsește în fiecare moment în patul capilar pulmonar este redusă (60—70 ml) și timpul de staționare a sîngelui în capilar este foarte scurt.

Sîngele expulzat de ventriculul drept străbate rețeaua pulmonară în aproximativ 6 secunde, dar nu rămîne în capilar decît 1—2 zecimi de secundă. Acest inconvenient este însă probabil anihilat de faptul că nu toată rețeaua capilară este în permanență ocupată cu sînge.

Rețeaua „funcțională”, care nu reprezintă, deci, decît o parte a rețelei capilare totale, variază permanent, astfel încît fluxul sanguin pare intermitent în fiecare capilar. Oricum, chiar acest timp foarte scurt este pe deplin suficient pentru a efectua schimburile gazoase normale, care se realizează practic instantaneu datorită gradientului important de presiune pentru O_2 și a marii difuzibilități a CO_2.

Existența unei fracțiuni de „rezervă” a rețelei capilare pulmonare pare să aibă o mare importanță în determinarea particularităților circulatorii din pulmon, avînd pentru hemodinamica locală o semnificație apropiată de cea pe care o au alveolele „de rezervă” pentru ventilație. Grație acestui fapt și marii distensibilități a vaselor pulmonare, se explică deosebita capacitate a rețelei pulmonare de a acumula cantități foarte diferite de sînge la regimuri de presiune ce variază în general în limite strînse. Din aceste motive se pot produce modificări importante ale masei sanguine intrapulmonare fără a rezulta variații corespunzătoare ale presiunii sanguine în pulmon.

Pe de o parte, rețeaua vasculară pulmonară, foarte scurtă, rapid ramificată, cu pereți fini, cu un tonus arterioral foarte slab, închisă într-o cavitate cu presiune aproape constant subatmosferică (ceea ce face ca vasele să fie în permanență deschise), opune o rezistență foarte mică scurgerii fluxului sanguin. De aceea în artera pulmonară, care are un calibru apropiat de cel al aortei, același debit sanguin realizează o presiune de aproximativ cinci ori mai mică decît în sistemul arterial stîng, și cu variații sistolodistolice mult mai reduse. Aceasta explică de altfel și diferența importantă ce există între structura miocardului ventricular stîng și cel drept.

Pe de altă parte, distensibilitatea relativ mică a atriului stîng și, în parte, a venelor pulmonare în raport cu restul rețelei vasculare pulmonare, tonusului puternic al ventriculului stîng și presiunea distolică mare a acestuia, eficiența redusă a arteriolelor pulmonare (dovedită prin gradientul arteriolo-capilar foarte scăzut), fac ca variațiile de conținut sanguin în teritoriul venos să influențeze cu ușurință presiunea din sectorul pulmonar (ceea ce în circulația generală nu se întîmplă practic niciodată).

Factori implicați în hemodinamica pulmonară

Cercetările clinice și experimentale au mai furnizat o serie de precizări importante, care se referă la diferiți factori ce pot interveni în determinismul caracteristicilor fiziologice și patologice ale hemodinamicii în circulația pulmonară; aceștia privesc în special:

— masa sanguină intrapulmonară;
— debitul cardiac drept;
— regimul presiunilor la nivelul circulației pulmonare;
— regimul rezistenței vasculare în circulația pulmonară;
— relațiile dintre respirație și circulația pulmonară;
— relațiile dintre marea și mica circulație;
— rolul diferitelor influențe reglatoare umorale și nervoase.

Masa sanguină intrapulmonară, apreciată cu ajutorul unor procedee variate, pare să aibă valori destul de puțin constante; cifrele stabilite de diferiți autori indică limite foarte largi (800—1 900 ml). Cu toate acestea, cifrele care indică valori relative ale volumului de sînge intrapulmonar, raportate la masa sanguină totală sînt mult mai constante și prin aceasta au o importanță mult mai mare.

Acest raport oscilînd între 19% și 23%, arată că în condiții de repaus volumul normal de sînge intrapulmonar este de aproximativ 1/5 din masa sanguină totală; posibilitatea modificării în anumite limite a masei sanguine pulmonare (creșteri sau scăderi) fără variații corespunzătoare important ale presiunilor — în raport cu anumite condiții fiziologice sau patologice (efort, pletoră, hemoragie etc.) — constituie suportul a ceea ce unii autori consideră a fi funcția de rezervor sanguin al plămînului.

Deși utilizarea acestui termen nu pare a fi justificată (în raport cu particularitățile rezervoarelor periferice) este sigur că pulmonul poate adăposti în anumite circumstanțe cantități de sînge mult mai mari decît de obicei, fie din necesități funcționale (ca de exemplu intensificarea schimburilor gazoase în efort), fie reflectînd în mod pasiv diverse modificări în circulația sistemică și realizînd prin acesta o funcție tranzitorie de spațiu de „tamponare" sau de „amortizare" a unor discordanțe hemodinamice pasagere.

Prin aceasta, masa sanguină intrapulmonară intervine ca factor de reglare al debitului cardiac stîng, tot așa cum aportul de sînge la atriul drept condiționează activitatea ventriculului drept. În același sens trebuie luată în considerare și posibilitatea inversă: masa sanguină pulmonară poate reflecta anumite variații în activitatea ventriculului stîng. Acestea se repercută ulterior retrograd asupra rezistenței pulmonare, provocînd modificări corespunzătoare în fața cordului drept.

Desigur, relațiile de tipul celor de mai sus sînt mult influențate de faptul că rețeaua vasculară pulmonară este un circuit de slabă rezistență cu posibilități mari de acomodare în raport cu variațiile masei sanguine. Dat fiind însă raportul hemodinamic dintre marea și mica circulație, variațiile de volum sanguin pulmonar sînt frecvente, și prin aceasta, reprezintă unul din factorii importanți ce condiționează particularitățile circulatorii pulmonare.

Debitul cardiac drept este unul dintre factorii fundamentali ce determină condițiile circulatorii din plămîn. Deși constant, în condiții normale, el poate prezenta variații foarte largi, ca urmare a numeroase influențe fiziologice sau patologice.

Dintre influențele fiziologice, cel mai important factor de modificare este efortul. Unitatea funcțională ce se realizează la nivelul alveolei între ventilație și circulație este expresia unei perfecte coordonări a celor două funcții ce asigură schimburile gazoase ale organismului. De aceea debitul cardiac drept, fiind factorul esențial ce condiționează gradul irigației capilare alveolare, reflectă în mod direct relațiile de interdependență funcțională la care ne referim.

El se modifică în raport cu variațiile necesităților metabolice și respectiv ventilatorii. Se admite astfel că în efort debitul cardiac crește la indivizii normali cu aproximativ 800—1 000 ml pentru fiecare 100 ml O_2 consumați peste necesitățile bazale. Aceste creșteri pot atinge, în eforturi intense, la antrenați, valori foarte mari, debitul cardiac ajungînd în astfel de condiții pînă la 25—30 l/minut.

În afara condițiilor de efort, și prin mecanisme asemănătoare, se produc variații ale debitului cardiac și ca urmare a acțiunii altor numeroase influențe fiziologice. Ingestia de alimente și lichide, adaptarea la altitudini și temperaturi înalte, schimbările de poziție ale corpului, somnul, influențe emoționale etc. reprezintă unele din împrejurările care determină modificarea debitului cardiac. Ele acționează modificînd activitatea cardiacă, rezistența vasculară, distribuția sîngelui, masa sanguină circulară, consumul de O_2 etc.

Variațiile debitului cardiac drept reprezintă, în majoritatea împrejurărilor amintite, verigă de legătură dintre modificările circulatorii sistemice și cele consecutive din circulația pulmonară.

Ca rezultat al variațiilor sale largi, debitul cardiac constituie o cauză importantă de modificare a condițiilor circulatorii în plămîn. Pe de altă parte, cordul drept suportă la rîndul său, în special în condiții patologice, consecințele unor variații circulatorii pulmonare și în primul rînd ale modificărilor de rezistență (de diferite origini).

Regimul presiunilor la nivelul circulației pulmonare. În prezent se descriu *trei tipuri diferite* de presiuni:

Presiunea intravasculară absolută imprimată de sistola ventriculară. Ea este mult mai redusă în comparație cu cea sistemică și are următoarele valori:

— în artera pulmonară, presiunea medie variază între 10 și 15 mmHg; presiunea sistolică = 20—25 mmHg, iar cea diastolică = 6—12 mmHg; presiunea diferențială cuprinsă între 12—15 mmHg, demonstrează că artera pulmonară, fiind foarte distensibilă, opune rezistență scăzută fluxului sanguin;

— în capilarele pulmonare, presiunea ar avea valori (convenționale) de 6—7 mmHg; în atriul stîng de numai 5 mmHg (față de 2 mmHg în atriul drept);

— diferența dintre presiunea de intrare în circuitul pulmonar și cea de ieșire este de aproximativ 10 mmHg (15—5), comparativ cu 98 mmHg (100—2) în circulația sistemică.

Circulația pulmonară este și ea pulsabilă; viteza undei pulsabile (pulsului) în artera pulmonară (tensiunea fiind normală) este, la om, de 2 m/sec. În hipertensiunea pulmonară ea ajunge la 4 m/sec. Aceasta indică distensibilitatea redusă a arterei pulmonare, deoarece viteza pulsului este invers proporțională cu distensibilitatea.

Presiunea transmurală este reprezentată de diferența dintre presiunea intravasculară și cea care se exercită din afară asupra pereților vasului în discuție. Astfel:

— capilarele pulmonare (vase intraalveolare), virtual înconjurate de gaz, pot suferi variații mari de calibru care pot ajunge pînă la obstrucția totală, atunci cînd presiunea intraalveolară depășește pe cea intracapilară;

— vasele intrapulmonare arteriale sau venoase mai mari (vase extraalveolare) sînt supuse unor variații tensionale ritmice, cuprinse între valorile presiunii intraalveolare și cele ale presiunii intrapleurale. Aceste vase se dilată în inspirație. Explicația: presiunea din țesutul pulmonar care le înconjoară devine inferioară presiunii din jurul întregului plămîn (presiunii intrapleurale); în expirație plămînii, fiind mai puțin tracționați, calibrul vaselor extraalveolare va fi diminuat. Consecință: fluxul sanguin este redus;

— calibrul vaselor mari (din apropierea hilului) total extrapulmonare, este condiționat de presiunea intrapulmonară;

Presiunea motrice (diferența dintre presiunea dintr-un punct al unui vas și presiunea dintr-alt punct situat în aval de primul) este răspunzătoare de curgerea sîngelui între cele două puncte.

Presiunile din circulația pulmonară suferă modificări importante în condiții patologice pulmonare sau extrapulmonare. Astfel:

— la bolnavii cu stenoză mitrală toate presiunile vasculare sînt crescute;

— la bolnavii cu hipertensiune arterială primitivă ateroslerotică, presiunea medie în artera pulmonară poate ajunge chiar la 90 mmHg, dar presiunea în capilarele pulmonare și în urechiușa stîngă poate fi normală; presiunea motrice totală este foarte crescută (90—5=85 mmHg). Explicația: îngustarea lumenului arterial. De reținut că în asemenea condiții nu există pericolul edemului pulmonar; în schimb, suprasolicitarea ventriculului drept poate determina hipertrofia și apoi dilatația lui, și respectiv insuficiența cardiacă congestivă.

Regimul rezistenței vasculare în circulația pulmonară este fundamental deosebit de cel din marea circulație; deosebirea este datorată unor particularități ale rețelei vasculare locale care condiționează distensibilitatea mare a vaselor, tonusului arterial foarte slab și gradientului arteriolocapilar mic.

Spre deosebire de circulația sistemică, în aprecierea rezistenței ce se constituie în fața cordului drept trebuie luat în considerație atît factorul arteriolar cît și cel venos pulmonar. Din aceste active, trebuie făcută totdeauna distincții între rezistența pulmonară totală (Rt) și rezistența arteriolară (Ra).

Ele se calculează în funcție de presiunea sanguină și debitul cardiac și se exprimă în unități CGS (dine, sec, cm^{-5}). La oamenii normali rezistența arteriolară variază între 50 și 70 unități CGS, iar cea totală atinge valori duble.

Formulele de calcul al celor două rezistențe sînt următoarele:

$$\text{a) } Ra = \frac{\text{Pres. media art. pulmonară — pres. medie atriu stg.}}{\text{debit cardiac (ml/sec)}} \times 1\,332$$

$$\text{b) } Rt = \frac{\text{Pres. medie art. pulmonară}}{\text{debit cardiac (ml/sec)}} \times 1\,332$$

— presiunile se exprimă în mmHg;

— 1 332 este factorul de conversie în mm Hg din dine.

Deci, activitatea cordului drept și respectiv presiunea arterială pulmonară poate fi influențată nu numai de variațiile tonusului și calibrului arteriolar ci și de presiunea din sectorul venos pulmonar. Această particularitate face ca modificările fiziologice și mai ales cele patologice ale presiunii arteriale pulmonare să aibă cauze multiple, mai variate și foarte deosebite în raport cu cele din circulația sistemică.

Hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) are o patogenie foarte variată, iar factorul arteriolar activ pare să ocupe ultimul loc în ierarhia posibilităților patogenice. Astfel, factorii cei mai frecvenți în producerea hipertensiunii arteriale pulmonare sînt creșterea presiunii venoase pulmonare (din stenoza mitrală, insuficiența cardiacă stîngă, miocardita constrictivă) și creșterea rezistenței prin lezarea și reducerea patului arteriolar capilar (scleroza pulmonară, arterite, embolii etc.)

În afara unor tulburări circulatorii pulmonare particulare, cum ar fi cele realizate în cursul anumitor boli congenitale ale cordului și vaselor, cînd se dezvoltă o rezistență arterială activă importantă cu sens compensator, sau în unele situații patologice dobîndite (de exemplu în hipertensiunea pulmonară din stenoza mitrală), cînd hipertensiunii venoase i se supraadaugă ca factor patogenic complementar un spasm arteriolar (după unii de origine reflexă cu punct de plecare venos), rezistența arteriolară are un rol redus în producerea modificărilor de presiune arteriolară pulmonară. Această particularitate se explică prin aceea că musculatura cu care este înzestrat peretele arteriolar pulmonar este extrem de redusă, iar creșterile importante ale rezistenței arteriolare, în cazuri ca cele menționate mai sus, sînt de regulă condiționate de hipertrofia acestei musculaturi, ca un fenomen reactiv, în raport cu anumite condiții hemodinamice neobișnuite. O asemenea dezvoltare anormală a musculaturii pare să se afle la baza unor forme de hipertensiune arterială pulmonară primitivă.

Această „pasivitate" arteriolară, în raport cu geneza modificărilor de rezistență și presiune din circulația pulmonară, nu îndreptățește însă părerea că modificările de tonus arteriolar nu ar avea nici un rol în hemodinamica pulmonară. Dimpotrivă, activitatea arteriolară pare să participe într-o măsură importantă în dirijarea proceselor locale de irigație alveolară, de șunt circular, de distribuție variată a fluxului în raport cu necesitățile funcționale concrete și. în primul rînd, cu schimburile alveolocapilare.

În această privință arteriola pulmonară pare să aibă un rol de prim ordin în realizarea unității funcționale ventilație/perfuzie la nivelul alveolei. Ea este, într-o măsură importantă, sub dependența acelorași influențe locale umorale și reflexe care acționează în mod corespunzător și asupra ventilației. În acest sens, diferiți autori acordă o mare importanță variațiilor presiunilor oxigenului și CO_2 din gazul alveolar în geneza unor modificări de calibru arteriolar cu rol în reglarea fluxului sanguin capilar.

Relațiile dintre respirație și circulația pulmonară pornesc în primul rînd tocmai de la constatările privind unificarea funcțională a verigilor elementare ce asigură activitatea coordonată și eficace la nivelul membranei alveolocapilare.

Dacă relațiile la acest nivel privesc în primul rînd dirijarea adecvată a irigației capilare în raport cu particularitățile ventilatorii din diferite teritorii alveolare, relațiile de ansamblu ale celor două funcțiuni se referă în special la coordonarea variațiilor de volum sanguin pulmonar și de debit cardiac corespunzător unor anumite necesități ventilatorii.

Această coordonare pare să se realizeze, în primul rînd, pe baza unor interrelații de ordin mecanic. Modificările de presiune intratoracică se răsfrîng asupra circulației, în așa fel încît în inspirație (prin scăderea importantă a presiunii intratoracice) întoarcerea venoasă este facilitată și, consecutiv, debitul cardiac drept crește (favorizat și de scăderea rezistenței în circuitul pulmonar), în timp ce debitul ventricular stîng scade ca urmare a reținerii sîngelui în venele pulmonare dilatate. În condiții experimentale se produc fenomene inverse.

Creșterea amplitudinii și frecvenței respiratorii în efort constituie, și ea, un factor important de facilitate a circulației pulmonare.

Diferitele influențe reglatoare, umorale și reflexe, completează acest mecanism al coordonării celor două funcțiuni, adaptîndu-le sinergic necesităților metabolice tisulare.

Un rol important în această privință revine variațiilor O_2 și CO_2 din sîngele circulant care pot acționa pe căi variate (locale, chemoreflexe și centrale) asupra factorilor principali ce coordonează hemodinamica generală a organismului. Variațiile circulației gazelor în sînge reprezintă prin aceasta un factor important de corelare și coordonare a reglării celor două funcțiuni. Efectele circulatorii produse de aceste influențe sînt foarte variate și se realizează prin modificări ale distribuției sanguine, ale volumului circulant, ale activității cardiace (prin influențe troficometabolice, de irigație coronariană, de excitabilitate etc.), determinînd în mod corespunzător modificări circulatorii la nivelul teritoriului pulmonar.

În condiții patologice se produc tulburări ale acestor corelații, cu apariția diferitelor aspecte de discordanță funcțională. Foarte frecvent afectarea uneia dintre aceste funcțiuni generează tulburări ale celeilalte, astfel încît întregul proces de aport și transport al gazelor este afectat într-o măsură variabilă.

Relațiile dintre marea și mica circulație constituie obiectul a numeroase discuții. În general se admite că, din punctul de vedere al reglării, există o largă autonomie a celor două sectoare, dar și modificările hemodinamice din circulația generală se pot reflecta în diferite moduri asupra sectorului circulant pulmonar.

Principalele căi de reflectare a modificărilor circulatorii sistemice asupra micii circulații sînt reprezentate de modificările activității celor doi ventriculi : cel stîng reflectă retrograd variațiile de rezistență arteriolară periferică, iar cel drept modifică circulația pulmonară ca urmare a variațiilor de aport venos.

În mod obișnuit există o concordanță precisă între debitul celor doi ventriculi, astfel încît circulația pulmonară e în echilibru cu cea sistemică. Ori de cîte ori însă, în condiții fiziologice, dar mai ales patologice, se produc discordanțe între activitatea ventriculară dreaptă și stîngă, tranzitorii sau persistente, rezultă modificări de masă sanguină intrapulmonară, reprezentate cel mai frecvent prin creșterea volumului sanguin pulmonar.

Această situație este perfect ilustrată experimental de modificările hemodinamice pulmonare produse prin administrarea adrenalinei. Acționînd prin ambele mecanisme amintite (creșterea rezistenței periferice și stază venoasă pulmonară consecutivă ; golirea rezervelor sanguine și creșterea aportului venos), adrenalina poate provoca o încărcare importantă acută a circulației pulmonare determinînd, în doze mari, pe baza acestui mecanism, edem pulmonar acut caracteristic.

Este interesant de menționat că, în cadrul mecanismelor protectoare ce pot acționa în aceste împrejurări, unul este direct condiționat tocmai de decalajul ce se produce între activitatea celor doi ventriculi. Astfel, dilatația ventriculului stîng, ca urmare a barajului arteriolar sistemic, constituit consecutiv administrării adrenalinei, se resfrînge asupra volumului ventricular drept, datorită faptului că variațiile volumului cardiac sînt limitate de sacul fibros inextensibil al pericardului. În felul acesta, posibilitățile de umplere și, respectiv, debitul ventricular drept scad, fiind jenate de dilatația ventriculului stîng. Acest fapt face ca discordanța dintre debitul celor doi ventriculi să se reducă, supraîncărcarea pulmonului fiind astfel parțial limitată. Capilarele pulmonare, lipsite de o protecție eficace, sînt astfel într-o anumită măsură menajate de pericolul unor creșteri excesive de presiune.

Principalele particularități ale relațiilor dintre marea și mica circulație rezidă în caracterul de subordonare și dependență a circulației pulmonare în raport cu modificările circulatorii sistemice. Aceste particularități sînt condiționate în mod esențial de deosebirile fundamentale de structură și funcție ale arteriolelor din cele două sectoare. Arteriola periferică, puternică și tonică, reacționează cu vigoare la diferitele influențe reglatoare și condiționează, astfel, în bună măsură, modificările circulatorii sistemice, reprezentînd un factor de prin ordin în reglarea circulației. În acest timp arteriola pulmonară, slabă și puțin eficace, are un rol minim în aceste procese, imprimînd întregii hemodinamici pulmonare un caracter predominant pasiv de reflectare mecanică și amortizare a numeroaselor modificări din circulația generală.

Rolul diferitelor influențe reglatoare umorale și nervoase. Deși problemelor legate de reglarea micii circulații li s-au consacrat numeroase cercetări, ele sînt departe de a fi clarificate, constituind încă unul din domeniile cele mai controversate ale fiziologiei micii circulații.

Existența unei bogate inervații vegetative este indubitabilă. Filete de origine vagală și simpatică se intrică la acest nivel în asemenea măsură încît sînt foarte adesea greu de individualizat. Din punct de vedere funcțional, de asemenea, numeroși autori aduc dovezi experimentale importante cu privire la participarea acestor formațiuni nervoase în determinarea diferitelor modificări ale patului vascular pulmonar. Rezultatele obținute însă sînt extrem de contradictorii, astfel încît în momentul de față este foarte greu de apreciat în ce măsură diferitele mecanisme reflexe evidențiate experimental intervin realmente în condițiile fiziologice și patologice naturale ale reglării micii circulații.

Diversitatea rezultatelor ține de faptul că :

— trunchiurile nervoase conțin amestecuri de fibre dilatatoare și constrictoare ;

— dispoziția acestor structuri diferă de la o specie la alta și chiar de la un individ la altul ;

— foarte adesea, cu toate precauțiunile ce se asigură, nu se pot evita interferențele cu alte consecințe provocate de manevrele experimentale (interferențe cu modificări cardiace, periferice, respiratorii etc.);
— foarte probabil, însăși structura principalului organ efector reactiv — arteriola pulmonară — poate prezenta mari variații legate de specie și de individ.

Nici utilizarea diferitelor droguri care reproduc, stimulează sau împiedică efectele influențelor nervoase nu a reușit să aducă o clarificare în această privință. Rezultatele obținute în cursul acestor cercetări sînt atît de contradictorii încît este foarte dificil să se realizeze o sistematizare utilă a lor.

Pe baza datelor existente, singurele fapte relativ precise, dealtfel destul de generale, care se pot afirma deocamdată sînt următoarele:
— reglarea circulației pulmonare este mult diferită de cea a circulației sistemice;
— efectele diferitelor influențe reglatoare sînt incomparabil mai șterse decît în circulația generală și par să aibă un rol limitat în determinarea principalelor modificări și caracteristici hemodinamice din mica circulație;
— datorită particularităților sale funcționale și structurale, regimul circulației sanguine în teritoriul pulmonar este în mare măsură dependent de circulația periferică, de activitatea cardiacă și de cea respiratorie;
— participarea activă a vasomotricității pulmonare pare să intervină mai ales în fenomenele de reglare locală a fluxului sanguin în diferite teritorii capilare pulmonare ca un mecanism de coordonare a proceselor de ventilație-perfuzie ce asigură funcția adecvată și eficace a membranei alveolocapilare

FIZIOPATOLOGIA CIRCULAȚIEI PULMONARE

Dereglările primitive ale micii circulații

Particularitățile hipoxiei prin dereglarea circulației pulmonare sînt condiționate de poziția specială pe care o ocupă această din urmă; tulburările ei condiționează alterări ale schimburilor gazoase pulmonare sau, dimpotrivă, ele înșile sînt secundare unor tulburări de structură sau funcție pulmonară. Tulburarea care se află deci la baza hipoxemiei în aceste situații este rezultatul unui deficit de aport de oxigen, care se complică ulterior și se agravează printr-o dificultate de transport a oxigenului la țesut, ca urmare a tulburărilor de irigație periferică ce pot rezulta consecutiv dereglărilor de hemodinamică pulmonară.

Se descriu trei tipuri de tulburări ale circulației pulmonare generate de tot atîtea grupe diferite de situații.

1. Tulburări circulatorii cronice de origine pulmonară sau cardiacă;
2. Tulburări circulatorii pulmonare acute;
3. Tulburări circulatorii prin vicii congenitale ale cordului și vaselor.

Fiecare din aceste situații reprezintă modalitățil pategenice particulare de hipoxie.

Tulburările circulatorii pulmonare cronice sînt cele mai frecvente. Ele sînt produse prin două mecanisme:

— prin creșterea rezistenței la scurgerea sîngelui spre auriculul stîng, cu efect mecanic retrograd asupra cordului drept și apariția unei hipertensiuni arteriale pulmonare pasive (rezistența totală a crescută, rezistența arteriolară nemodificată, deci gradientul arteriolocapilor nemodificat);

— prin creșterea rezistenței arteriolare cu hipertensiunea arterială pulmonară activă (rezistența totală și cea arteriolară sînt crescute, gradientul arteriolocapilar crește și el, capilarele fiind protejate prin blocajul arteriolar).

Condițiile clinice care realizează aceste situații sînt reprezentate în primul caz (adică în cazul *hipertensiunii pulmonare pasive*) de insuficiența ventriculară stîngă, pericardita constrictivă, stenoza mitrală, creșterea masei sanguine intrapulmonare (hipervolenii de diferite tipuri), iar în al doilea caz (de *hipertensiune pulmonară activă*), de diferite pneumopatii cronice. Acestea din urmă realizează o creștere a rezistenței arteriolare atît prin leziuni anatomice, cît și prin factori funcționali (hiperventilație alveolară și hipoxie).

Hipoxia în special are un rol agravant important, atît prin vasoconstricția pulmonară pe care o determină. cît și prin unele din concedințele sale generale (hiperglobulie, hipervolemie, creșterea debitului cardiac.

Deosebirile în ceea ce privește mecanismul hipoxiei în aceste două circumstanțe sînt destul de importante.

În primul caz, cel al hipertensiunii pulmonare pasive, tulburarea primitivă este circulatorie și se repercutează secundar asupra schimburilor gazoase, a căror tulburare agravează eventuala hipoxie prin viciu de transport. Staza pulmonară este cauza apariției tulburărilor de aport al oxigenului, inițial prin îngreunarea schimburilor gazoase alveolocapilare, iar ulterior chiar prin afectarea ventilației însăși (capilarele bombează în interiorul alveolelor, suprafața acestora scade, mobilitatea lor scade, parenchimul se infiltrează, expansibilitatea pulmonară se reduce, ventilația devine mai dificilă).

În cazul al doilea, cel al hipertensiunii pulmonare active, dimpotrivă, tulburarea respiratorie e primitivă, iar consecințele sale circulatorii se răsfrîng, în primul rînd, asupra cordului drept și numai ulterior, prin insuficiența acestuia, se realizează condiția agravantă a hipoxiei inițiale.

Tulburările circulatorii pulmonare acute. Gravitatea tulburărilor hipoxice în aceste împrejurări este condiționată de dereglarea brutală și simultană a schimburilor gazoase pulmonare și a circulației (deci atît a aportului cît și a transportului de oxigen).

Astfel, în *edemul pulmonar acut*, invadarea alveolelor prin lichidul de edem blochează practic schimburile gazoase, realizînd condițiile unei asfixii, iar imobilizarea unei mari părți din masa circulantă în plămîn, creează condițiile necesare producerii colapsului.

În *embolia pulmonară* gravă, tulburările de schimb gazos alveolar sînt secundare, de pe o parte, diminuării fluxului sanguin prin capilarele pulmonare și, pe de altă parte, vicierii ventilației ca urmare a influențelor reflexe dereglante, pornite din teritoriul embolizat (reflexe pulmonobronhice și pneumopulmonare). Tulburarea circulatorie periferică este condiționată în acest caz, pe de o parte, de scăderea debitului ventricular stîng ca urmare a diminuării aportului, datorită barajului pulmonar (fenomen agravat de diminuarea irigației coronariene, de intervenția unor reflexe dereglate, pulmonocoronariene spastice și pulmovasodilatatoare) și, pe de altă parte, prin staza veneoasă consecutivă insuficienței acute a cordului drept.

Atît într-un caz cît și în celălalt (adică în edemul pulmonar acut cît și în embolia pulmonară), hipoxemia se instalează rapid, are un caracter foarte grav și necesită o intervenție terapeutică urgentă și adecvată patogeniei tulburărilor.

Tulburări circulatorii pulmonare prin vicii congenitale ale cordului și vaselor. În aceste împrejurări hipoxemia este condiționată de existența unor comunicări între sectorul drept și cel stîng al circulației la nivelul cordului sau vaselor mari. Se produce astfel un viciu de oxigenare prin sustragerea unei cantități variabile de sînge de la procesul de hematoză. Suboxigenarea permanentă consecutivă acestui șunt condiționează producerea dispneei și a cianozei de intensitate proporțională a viciului circulator. Gravitatea hipoxemiei este ea însăși variabilă în funcție de caracrul defectului anatomic cardiovascular.

Clasificarea fiziopatologică a hipertensiunilor pulmonare (HP) în funcție de mecanismul predominant

Mecanisme pasive

Reducerea diametrului vascular pulmonar produce HP numai dacă este interesat 2/3 din arborele vascular pulmonar și dacă în același timp scade semnificativ distensibilitatea peretelui vascular pulmonar (tabelul 45.III).

Tabelul 45.III

Cauze de hipertensiune arterială pulmonară prin reducerea diametrelor vasculare pulmonare

a. Leziuni intravasculare:
- embolia pulmonară masivă
- embolii pulmonare multiple și mici
- tromboza arterelor pulmonare mari (aceasta, ca și emboliile pulmonare, pot potența șunturile, făcîndu-le generatoare de HP)
- arteritele pulmonare
- schistozomiazele
- anemiile cu celule caliciforme
- hipertensiunea pulmonară primară

b. Leziuni extravasculare:
- Fibroze interstițiale:
  - emfizem distructiv
  - sclerodermie pulmonară
  - fibroza de iradiere
  - sindromul Hamman-Rich
- Granulomatoza interstițială:
  - sarcoidoza
  - tuberculoza miliară
  - silicoza
  - berilioza
  - carcinomatoza pulmonară

Creşterea fluxului în arterele pulmonare trebuie să depăşească de 4—5 ori valorile normale pentru, ca singur să genereze HP (la oameni sănătoşi, dublarea sau chiar triplarea fluxului sanguin pulmonar nu modifică valoarea presiunii sau modificînd-o moderat, produce hipertensiunea arterială pulmonară redusă). În această ordine de idei este cunoscut faptul că, deşi există boli care evoluează cu debit circulator crescut (hipertiroidism, beriberi), ele nu produc hipertensiune arterială pulmonară decît dacă se supra-adaugă unei insuficienţe cardiace congestive,

S-ar părea că în geneza hipertensiunii arteriale pulmonare, la creşterea fluxului, se asociază şi creşterea rezistenţei vasculare pulmonare. Condiţii de acest fel se întîlnesc în :

— cardiopatii congenitale cu şunt stînga-dreapta ;

— sindromul Eisenmenger (o cardiopatie congenitală ce evoluează cu şunt dreapta-stînga, cu hipertensiune arterială) este condiţionat de creşterea rezistenţei arteriolare pulmonare, cauzată de încărcarea circulaţiei pulmonare prin cantitatea crescută de sînge care trece în condiţiile existenţei unui şunt de mari dimensiuni :

Creşterea presiunii în venele pulmonare cu peste 7—10 mmHg, anulînd echilibrul dintre circulaţia pulmonară arterială şi cea venoasă, induce creşterea presiunilor în sectorul arterial (hipertensiune pulmonară „postcapilară"). Cauzele comune ale acestei forme de hipertensiune sînt insuficienţa ventriculară stîngă şi stenoza mitrală.

De menţionat că :

— dacă presiunea venoasă pulmonară nu depăşeşte 25 mmHg, hipertensiunea postcapilară are caracter pasiv (se formează prin mecanism retrograd) ;

— dacă valorile presiunii venoase pulmonare depăşesc 25 mm Hg (de ex, în stenoza mitrală) factorului retrograd i se adaugă creşterea rezistenţei arteriale pulmonare şi vasoconstricţia pulmonară (component ce ridică foarte mult valorile presiunii din sectorul arterial pe care le apropie de cel sistemice) ;

— adăugarea factorului activ (vasoconstricţia) depinde nu atît de gradul stenozei mitrale sau al insuficienţei ventriculare stîngi, cît (mai ales), de gradul reactivităţii arteriolelor precapilare ;

— factorul vasoconstricţie se anulează la încărcarea cu O_2 sau la perfuzie cu acetilcolină ;

— hipertensiune arterială pulmonară vasoconstrictoare poate să apară şi după folosirea medicamentelor inhibitorii ale apetitului (conţin efedrină şi amfetamină) ;

— în forma vasoconstrictoare a hipertensiunilor arteriale pulmonare se încadrează şi creşterile paroxistice ale presiunii pulmonare din şocul anafilactic, după transfuzii de sînge, după administrarea de endotoxină stafilococică sau din perioada menstruală (se descarcă catecolamine şi serotonină) ;

— în insuficienţa ventriculară stîngă, la geneza HP se adaugă şi o componentă vasoconstrictoare ;

— în stenoza mitrală relativă, HP este secundară încărcării circulaţiei pulmonare prin şunt. Ea se încadrează, în parte, în categoria HP vasoconstrictive. Este vorba deci de o *hipertensiune arterială pulmonară funcţională*. Dovada : în majoritatea cazurilor, injectarea de acetilcolină în artera pulmonară reduce rezistenţa pulmonară.

Leziunile structurale obliterante care se supraadaugă sînt consecinţe tardive şi secundare presiunii arteriale pulmonare ridicate, pe care o menţin. În majoritatea cazurilor, leziunile, odată apărute, sînt ireversibile. Dovada : rezistenţa pulmonară nu scade nici după valvulotomie, nici după injectarea în artera pulmonară de acetilcolină.

Particularităţile anatomice ale circulaţiei pulmonare care potenţează şuntul (făcîndu-l generator de HP) pot fi congenitale sau favorizate de infecţii respiratorii, tromboze şi embolii pulmonare (tabelul 45.IV). HVD poate produce aşa numita cardiopatie hipertensivă (acută sau cronică) cu sau fără dilataţia sau insuficienţă (secundară unei HA precapilare).

Tabelul 45.IV

Hipertensiunea arterială pulmonară prin tulburări congenitale şi embolii

Cord triatriatum
Tromboza atriului stîng
Hipertrofia ventriculară dreaptă
Mixoame ale atriului stîng
Stenoza venelor pulmonare
Embolii în atriul drept (canal atrial)

Forma acută implică insuficienţă ventriculară dreaptă acută, consecinţa creşterii bruşte a rezistenţei presiunii în mica circulaţie (de exemplu în embolia pulmonară) şi se suprapune cu noţiunea clinică de cord pulmonar acut.

Forma cronică apare în boli ale parenchimului pulmonar sau vaselor pulmonare (cu evoluţie lentă) şi se confundă cu noţiunea de cord pulmonar cronic. Ocluzia venelor pulmonare poate apare prin mase atriale în atriul stîng (mixom), neoplazie pe vene cu localizare periatrială, exemplu sarcom (15 cazuri în lume) (Case Records, 9/1993).

Mecanisme active (vasoconstricţie pulmonară)

Hipoventilarea poate reprezenta un mecanism activ de producere a vasoconstricţiei pulmonare, cel mai frecvent prin hipoxie şi acidoză. Acestea duc la HP ; prin creşterea rezistenţei alveolare, valorile presiunilor arteriale sînt foarte sensibile la hipoxie în prezenţa mai ales a acidozei, decît a alcalozei) (vezi şi cap. 43) (tabelul 45.V). Acestea produc HP arterială prin vasoconstricţia arterială pulmonară (secundară hipoventilaţiei alveolare), la care se adaugă restricţia capilară pulmonară (secundară fi-

Tabelul 45.V

Cauzele frecvente de hipertensiune arterială pulmonară prin hipoventilaţie

Emfizemul cronic obstructiv
Anomalii funcţionale ale toracelui:
    — tulburări neuromusculare
        — poliomielită
        — miastenia gravis
        — distrofia musculară
    — cifoscolioză
    — obezitate (sindrom Pickwick)
Hipoventilaţia de origine centrală (tulburări ale centrilor respiratori)

brozei interstiţiale difuze) şi un proces intravascular primar (de tip periarterită obliterantă).

HAP idiopatică (esenţială), condiţionată de un mecanism activ (vasoconstricţie) se încadrează în tipul precapilar de HP şi prezintă:

— o formă funcţională, familială;
— o formă în al cărui tablou clinic intră şi semnele bolii Raynaud.

La acestea se adaugă: formă malignă şi forma în care HAP se datorește persistenţei structurii anatomice de tip fetal a trunchiului arterei pulmonare.

Se poate afirma că cel mai frecvent factor vasoconstrictor este hipoxia care duce la hipertensiune arterială pulmonară crescînd rezistenţa arterială independentă de SNC. În această ordine de idei, se ştie că stările clinice care duc la hipertensiune pulmonară prin hipoxie sînt:

— expunerea la altitudine;
— bolile care produc hipoventilaţie alveolară cronică;
— bolile pulmonare ce evoluează cu alterarea membranei alveolocapilare (aşa numitul bloc alveolocapilar);
— hipertensiunea arterială pulmonară este, cu certitudine, secundară bronhopneumopatiilor obstructive cronice;
— este discutabilă încadrarea hipertensiunii arteriale pulmonare din obezitate (sindromul Pickwick) în categoria HP secundară. Patogenia acestei forme de HP este complexă şi include, pe lîngă vasoconstricţia arterială pulmonară secundară hipoventilaţiei alveolare, şi restricţia capilară pulmonară secundară fibrozei interstiţiale difuze. La acestea se adaugă un pro- intravascular primar de tipul periarteritei obliterante.

Clasificarea fiziopatologică a hipertensiunilor arteriale pulmonare în funcţie de sediul şi durata obstacolului

Această clasificare porneşte de la esenţa mecanismului de producere a hipertensiunii arteriale pulmonare, reprezentată de reducerea capacităţii patului vascular pulmonar cu peste 50%.

În raport cu sediul obstacolului, se descriu: HP postcapilară şi HP precapilară.

În raport cu evoluţia clinică se deosebesc: HP permanentă şi HP paroxistică.

Forma permanentă postcapilară se datoreşte cardiopatiilor care evoluează cu insuficienţa inimii stîngi. Caracteristica homodinamică esenţială a acestei forme de HP o constituie absenţa gradientului arteriocapilarelor, la care, în timp, se adaugă şi obstrucţia precapilară fixă (arterioloscleroză) sau funcţională.

Forma permanentă precapilară evoluează cu rezistenţa arterială pulmonară crescută şi se caracterizează prin valori normale ale presiunii din capilare, dar cu valori crescute ale presiunii din arteriolele precapilare (gradientul arteriolocapilar se poate ridica pînă la 70—80 mmHg).

În această formă de HP se descriu:

— o fază funcţională labilă, prezentă în cordul pulmonar cronic, în cardiopatiile congenitale ce evoluează cu şunt stînga-dreapta şi în anumite faze evolutive ale afecțiunilor cordului stîng, cînd se adaugă formei postcapilare.

— o fază fixă, care poate fi primară (esențială) sau secundară (în trombemboliile pulmonare cronice, în stenozele ramificațiilor arterei pulmonare și în compresiunile arterei pulmonare).

HPA paroxistică este mixtă: pre și postcapilară. Apare în: emboliile pulmonare masive, puseele evolutive ale cordului pulmonar cronic, insuficiența ventriculară acută stîngă (edemul pulmonar acut), în cursul tahicardiilor paroxistice la care se adaugă și formele funcționale de HPA funcționale.

Fiziopatologia edemului pulmonar acut

Generalități. Creșterea anormală a fluxului extravascular în parenchimul pulmonar definește noțiunea de edem pulmonar.

Se descrie o formă hemodinamică și una lezională, prima (hemodinamică), în opoziție cu cea lezională. Se întîlnesc în afecțiunile cardiovasculare; se instalează în condițiile unei membrane alveocapilare aproape normale. Această constatare reprezintă un argument în favoarea faptului că fluidul interstițial crescut în EPA hemodinamic este determinat de factorii care dirijează schimburile de apă între capilar și interstițiu, adică de factorii incluși în ecuația lui Starling (presiunea capilară — presiunea interstițială; presiunea oncotică — interstițială).

Cu alte cuvinte, EPA se poate instala în împrejurările în care crește presiunea capilară pulmonară sau scade presiunea oncotică interstițială. Desigur că pentru a înțelege mecanismul de instalare a EPA trebuie avută în vedere și existența unui mecanism de siguranță reprezentat de creșterea presiunii interstițiale (în mod normal negativă). Scăderea presiunii oncotice interstițiale, determinate de acumularea și diluția lichidului interstițial, se opune trecerii fluidului în afara capilarului.

Intervenția acestui mecanism explică probabil acele cazuri în care EPA nu apare, deși presiunea capilară pulmonară atinge valori ridicate ce depășesc 30 mmHg (pragul limită deasupra căruia în majoritatea cazurilor se instalează EPA).

Lucrări experimentale au scos în evidență faptul că apa din lumenul vascular poate trece în interstițiu nu numai la nivelul capilarului pulmonar, ci și la nivelul venelor cu diametru mai redus de 750 μm și a arterelor cu diametru mai mic de 200 μm. Fluidul trece în fața vasului prin porii intercelulari de la nivelul joncțiunilor dintre celulele endoteliale.

EPA hemodinamic se desfășoară cronologic în două etape: interstițială (edemul pulmonar intestițial) și alveolară (edemul pulmonar alveolar).

Presiunea hidrostatică interstițială este de 10—15 mmHg; se înțelege că transsudarea fluidului din capilar în interstițiu poate începe cînd presiunea capilară depășește 12 mm Hg (limita normalului).

Există o relație lineară între volumul apei extravasculare pulmonare și presiunea hidrostatică medie în atriul stîng.

În mecanismul EPA un rol important este deținut de relația dintre volum și presiune în spațiul interstițial. Astfel, creșterea chiar moderată a volumului de lichid interstițial se însoțește de mărirea importantă a presiunii la acest nivel. De la un anumit volum critic însă, creșterea presiunilor este moderată, chiar discretă. Aceste fenomene indică capacitatea de distensie a spaţiului interstiţial, care poate stoca o cantitate importantă de fluid, menţinînd presiunea aproape de zero. Cînd capacitatea de distensibilitate a spaţiului interstiţial este depăşită, începe să aibă loc transsudarea fluidului şi în spaţiul alveolar.

Producerea EPA depinde şi de relaţia dintre volumul filtrat şi durata procesului de transsudare, în sensul că mărirea presiunii capilare trebuie să fie suficient de prelungită.

În sfîrşit, în patogenia EPA trebuie să se ţină seama de mecanismele de adaptare pe care le conferă circulaţia limfatică (drenajul lichidului transsudat) şi de modificările structurale ale pereţilor capilarelor şi ale septurilor alveolare, mecanisme care explică frecventa lipsă a edemului alveolar în prezenţa unor presiuni capilare mult crescute.

Lichidul transsudat are o concentraţie scăzută de proteine (sub 30 g/l), conţine uneori eritrocite, ceea ce presupune posibilitatea trecerii acestora prin membrana capilară. Nu se poate preciza cu certitudine locul prin care eritrocitele părăsesc lumenul capilar. În EPA brutal şi masiv, lichidul alveolar este foarte sărac în proteine, avînd un caracter hidrosalin.

Principalele mecanisme de creştere a presiunii capilare pulmonare. EPA (edemul pulmonar acut) de natură cardiogenă se întîlneşte îndeosebi în insuficienţa ventriculară stîngă (IVS) şi stenoza mitrală (SM), coexistente cu un ventricul drept funcţional eficient.

În insuficienţa ventriculară stîngă, creşterea presiunii capilare este consecinţa măririi volumului şi presiunii telediastolice din ventriculul stîng, care, înapoia cavităţii deficiente, măreşte presiunea în atriul stîng şi presiunea venoasă pulmonară. Creşterea relaţiei între volumul şi presiunea telediastolică este importantă pentru explicaţia apariţiei EPA la cardiaci, deoarece permite aprecierea complianţei ventriculare.

Uneori, creşteri ale volumului telediastolic ventricular stîng se pot însoţi de presiuni capilare crescute şi EPA, datorită scăderii complianţei ventriculare, fenomen prezent în unele cardiopatii ischemice.

Factorii care cresc volumul telediastolic al ventriculului stîng şi deci sînt capabili să producă EPA sînt diverşi: deteriorarea bruscă funcţională a ventriculului stîng, produsă de o necroză miocardică întinsă în faza iniţială a infarctului miocardic acut sau declanşată de administrarea de betablocante (acţiune inotropă negativă), întreruperea prematură a digitalicelor în cazul unei insuficienţe cardiace etc.

Creşterea întoarcerii venoase, care, crescînd debitul ventricular drept, indemn, creşte volumul unui ventricul stîng deficient, poate fi produsă de efortul fizic, poziţia de decubit, aportul excesiv de sodiu, transfuzii sanguine sau perfuzii abundente, febră, emoţii.

Creşterea bruscă a presiunii sistolice aortice în cazul unui ventricul incapabil să-şi mărească forţa de concentraţie creşte volumul telediastolic şi, respectiv, presiunea capilară pulmonară, producînd EPA.

Tahiartimiile pot produce EPA prin mecanisme variate:

— dispariţia secvenţei normale a activării atrioventriculare, care determină tulburări de umplere ventriculară şi dereglarea mecanismului de funcţionare a valvulelor atrioventriculare;

— scurtarea diastolei, avînd ca urmări umplerea ventriculară incompletă cu stază atrială consecutivă și scăderea perfuziei miocardice (factori favorizanți pentru declanșarea EPA).

În stenoza mitrală, fiind vorba de un obstacol fix, creșterea presiunii capilare depinde în principal de întoarcerea venoasă. Deci, în stenoza mitrală, toate condițiile care vor mări întoarcerea venoasă sînt capabile să producă EPA.

În această valvulopatie, apariția EPA depinde și de relația dintre presiunea și volumul patului vascular pulmonar. În unele cazuri de stenoză mitrală creșterea ușoară a volumului de sînge pulmonar se însoțește de o mărire importantă a presiunii capilare pulmonare.

În explicarea EPA trebuie ținut seama și de constricția arteriolară pulmonară și de creșterea gradientului venoarteriolar, care ajunge la valori ce depășesc 15 mmHg (în mod normal acestea sînt de 10—15 mmHg). Se instalează astfel un al doilea baraj, cel arteriolar avînd un rol de protecție.

În stenoza mitrală evoluată, cointeresarea ventriculului drept suprasolicitat în hipertensiunea pulmonară, face ca debitul acestuia să nu mai poată fi crescut în așa măsură prin mărirea întoarcerii venoase, încît să declanșeze EPA.

EPA poate fi provocat nu numai de creșterea presiunii venoase pulmonare ci și de creșterea presiunii arteriale pulmonare prin perfuzie excesivă *(overperfussion edema)*, presiunea venoasă pulmonară menținîndu-se la valori normale. Acest mecanism ar putea interveni în EPA din emboliile pulmonare, unde, în zonele de vascularizație indemnă, perfuzia este excesivă. Un mecanism similar ar putea fi prezent și în EPA de altitudine.

EPA prin supraîncărcarea lichidiană poate fi explicat prin mai multe mecanisme :

— hipervolemie, care determină creșterea presiunii capilare pulmonare ;
— scăderea presiunii oncotice în cazul perfuziilor cu soluții hipotone ;
— existența insuficienței ventriculare stîngi latente relevate de hipervolemie sau scăderea presiunii oncotice.

Repercursiunile EPA asupra funcției respiratorii și hemodinamicii. Edemul pulmonar interstițial important determină un anumit grad de rigiditate pulmonară, hiperventilație și, consecutiv, hipocapnie.

În EPA alveolar, lichidul și spuma ocupă parțial sau total alveolele care-și pierd conținutul de gaz și nu mai sînt ventilate. Lichidul transsudat îndepărtează surfactantul, tensiunea superficială în alveolă crește, ducînd la colaps și la diminuarea complianței. O parte din alveole, deși rămîn neinundate, sînt inaccesibile schimburilor gazoase, datorită obstruării căilor aeriene prin compresiunea exercitată de către edemul interstițial peribronhovascular și a dilatării vaselor.

În aceste condiții, o parte importantă a sîngelui pulmonar continuă să perfuzeze zonale neventilate. Deci, o fracțiune a debitului cardiac rămîne neoxigenat. Uneori, edemului alveolar i se asociază și un edem bronhiolar care, mai ales în cazurile în care tusea și expectorația lipsesc (în formele de EPA cu bronhoplegie), accentuează și mai mult tulburările respiratorii. La cîine, este demonstrat experimental că distrucția debitului sanguin pulmonar pare nemodificată în EPA interstițial.

În schimb, în EP alveolar, perfuzia sanguină este mult mai redusă în regiunile declive ale plămînului. Acest fenomen se explică prin edemul interstițial prevascular și, mai ales, prin diminuarea tracțiunilor radiare exercitate de către țesutul pulmonar asupra vaselor extraalveolare și vasoconstricția reflexă prin hipoxie în zonele în care EP alveolar este prezent.

În formele obișnuite de EPA există hipoxemie (datorită neoxigenării sîngelui în zonele neventilate) cu hipocapnie (datorită polipneei) și alcaloză gazoasă. În formele severe cu bronhoplegie sau constricții bronhiolare se produce hipoventilație importantă exprimată prin hipoxemie și hipercapnie cu acidoză gazoasă sau acidoză mixtă. Din punct de vedere terapeutic, acest ultim aspect este important de cunoscut, deoarece administrarea morfinei (cu acțiunea depresoare asupra centrului respirator), în lipsa informațiilor asupra presiunilor parțiale ale gazelor în sînge, poate accentua tulburările respiratorii. Recent (Rossaint, 1993) în astfel de situații cu HTP precapilară se administrează oxid nitric, generat local din L-Arg.

Cordul pulmonar

Definiție. Termenul de cord pulmonar indică „o insuficiență ventriculară dreaptă provocată de afecțiunile care influențează în primul rînd funcțiile și / sau structura plămînilor determinînd și creșterea presiunii în mica circulație".

Conform acestei definiții, termenul de cord pulmonar trebuie utilizat numai pentru afecțiunile și tulburările aparatului respirator asociat cu hipertensiune arterială pulmonară activă. Adică pentru afecțiunile în care creșterea presiunii arteriale pulmonare este produsă de augmentarea rezistenței în circulația pulmonară consecutivă tulburărilor funcționale ale acestui organ sau anomaliilor structurilor sale anatomice care, tulburînd irigația pulmonară, cresc rezistența precapilară, cauză directă a hipertensiunii arteriale active.

Definită astfel, noțiunea de cord pulmonar nu include afecțiunile asociate cu *hipertensiunea arterială pulmonară pasivă*, consecutive insuficienței de ventricul stîng, secundară hipertensiunii arteriale sistemice, coronaropatiei legată de un viciu aortic sau mitral cu presiune telediastolică ridicată în ventriculul stîng. Aceasta din urmă determină creșterea presiunii auriculare stîngi, proiectată asupra presiunii capilare pulmonare și, în final, asupra presiunii arteriale pulmonare.

Ea nu include *hipertensiunile micii circulații numite hiperdinamice*, respectiv hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu o comunicare interauriculară, unui viciu al septului interventricular, persistenței auriculului Botal, abușării patologice unei vene pulmonare mari în urechiușa dreaptă, anastomozei anevrismale directe a unei artere bronhice cu artera pulmonară în hilul lobar, în caz de bronhectazie marcată etc.

În aceste condiții, se transmite direct presiunea din marea circulație asupra circulației pulmonare și consecutiv, un volum excesiv de sînge circulant în patul vascular pulmonar, care determină creșterea presiunii în artera pulmonară fără stenozarea vaselor pulmonare.

Înseamnă așadar că noțiunea de cord pulmonar este strîns legată de creșterea presiunii medii în artera pulmonară * consecutiv augmentării rezistenței în mica circulație (precapilară). Ea poate fi acută sau cronică; forma aceasta se însoțește adesea de dilatația ventriculului drept, cea cronică se însoțește totdeauna de hipertrofia, cu sau fără dilatație, a ventriculului drept.

Forme evolutive. În funcție de hemodinamica pulmonară, se disting forme latente de cord pulmonar, forme manifeste și forme decompensate.

În *formele latente* presiunea arterială pulmonară, în repaus, este încă normală; în condiții de efort fizic irigația pulmonară este mult crescută.

Cordul pulmonar manifest se caracterizează prin presiune arterială pulmonară deja crescută pentru condiții de repaus, în timp ce presiunile telediastolice în ventriculul drept și auriculaiele drepte sînt normale. Fiind absente semnele de insuficiență ventriculară, se poate vorbi de cord pulmonar compensat.

În *cordul pulmonar decompensat* (manifest) presiunea pulmonară este deja crescută, și în repaus sînt prezente toate semnele de insuficiență cardiacă dreaptă (debit cardiac scăzut, cifrele telediastolice crescute în ventriculul drept, iar tensiunea în auriculul drept este anormală).

Mecanismele care produc constricția vaselor pulmonare și apariția hipertensiunii arteriale pulmonare active. Se consideră că toate anomaliile funcționale și structurale ale aparatului toracopulmonar sînt responsabile de creșterea rezistenței vasculare pulmonare respectiv de apariția hipertensiunii pulmonare active și, consecutiv, a cordului pulmonar.

Sub acest aspect se disting trei mari forme de cod pulmonar: funcțional parenchimatos și vascular.

Forma funcțională, produsă de reducerea calibrului vaselor sistemului pulmonar (prin vasoconstricția precapilară), este potențial reversibilă; vasoconstricția este indusă de reflexul alveolo-capilar (von Euler — Liljenstrand) declanșant de hipoxie, fără creșterea concentrației de CO_2 în aerul alveolar. Așa se întîmplă, de exemplu, la altitudine (în atmosfera în care oxigenul este rarefiat) sau prin hipoventilație alveolară. Deci, nu există condiții extrapulmonare sau pulmonare care induc vasoconstricția precapilară, și, prin aceasta, cord pulmonar funcțional.

Cordul pulmonar parenchimatos poate să apară în condiții în care factorul determinant în constricția vaselor pulmonare este anatomic, condiționat de alterarea țesutului parenchimatos. În aceste cazuri vasoconstricția este fixă și secundară leziunilor parenchimatoase. Așa se întîmplă în fibroza sau emfizemul pulmonar masiv.

În cordul pulmonar vascular, vasoconstricția pulmonară este secundară unui proces vascular inițial, de exemplu unei tromboembolii acute, a unei tromboembolii recidivante sau unei afecțiuni vasculare primitive.

În toate cele trei forme, factorul patogenetic determinant al cordului pulmonar este hipertensiunea pulmonară.

---

* Debitul cardiac și presiunea pulmonară medie permite calcularea rezistenței în ramura arterială a micii circulații; creșterea sa este singura care permite diagnosticul de hipertensiune arterială pulmonară activă și de aici cordul pulmonar.

În practică, majoritatea formelor de cord pulmonar *sînt mixte* și reușesc, în măsură mai mare sau mai mică, cele trei procese fundamentale. Este vorba de bătrîni suferind de o afecțiune pulmonară obstructivă cronică. Hipertensiunea lor pulmonară are cauze concomitente multiple: hipoventilație alveolară sau extrapulmonară, alterări ale țesutului pulmonar cu stenoza vaselor pulmonare, obliterarea vaselor, consecutivă unei tromboembolii.

Într-un număr de cazuri pot contribui și alți factori la creșterea rezistenței în mica circulație. De exemplu existența fluctuației tensionale alveolare și toracice, rezistenței bronhice crescute, complianță redusă a plămînilor și toracelui, respectiv creșterea vîscozității sîngelui în caz de policitemie sau un volum sanguin intrapulmonar crescut în caz de anastomoze bronhopulmonare.

BIBLIOGRAFIE

BATES D. V., MACKLEM P. T. (Eds.), *Respiratory function in diseases.* 2nd Ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1971.

BEESON P. B., McDERMOTT W., WYNGAARDEN F. B., (Eds.)*Cecil'l Textbook of medicine*, 5th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1979.

BLECHER M., BARL S., *Receptor and human diseases.* Wiliams and Wilkins, Baltimore, 1981.

BLIHLMAN A. P., ROSSIER P. H., *Klinische Pathphysiologie der Atmung.* Springer Verlag, Berlin, 1970.

CAMBELL E. J. M., *The respiratory muscles and the mechanisms of breathing.* Year Book Medical Publishers, Chicago, 1958.

COMROE J. H., Jr., *Physiologie der Atmung.* Schattaer Verlag, Stuttgart, 1968.

COMROE J. H., Jr., FORTER R. E., DUBOIS A. B., BRISCOE W. A., CARLSEN E., *Die Lunge Klinische Physiologie und Lungefunktionsprufungen.* Schattaer Verlag, Stuttgart, 1964.

GORDON B. L. (Ed.), *Clinical cardiopulmonary physiology.* 3rd Ed., Grune and Stratton, New York, 1969.

GUYTON A. C., *Textbook of medical physiology.*, 5th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981.

HARRISON T. R., *Principles of internal Medecine,* 9th ed. McGraw-Hill, Tokyo, 1980.

MAURICE P., FERNANDEZ F., QUARBAK T., *Patophysiologie clinique.* 2e ed., J. P. Baillére, Paris, 1974.

ROGERS E. D., Des PREZ R. M., MALLER P., BRAUNWALD E., GREENBERGER N. Y., BONDY P. H. K., EPSTEIN F. H., *The Year Book of Medecine 1975,* The Year Book Medical Publishers, Chicago, 1975.

ROSSAINT R., FALKE K. J., LOPEZ F. et al. N. Engl. I. Med., 1993, **328**: 399–405.

SMITH L. H., THIER S. O., *Pathophysiology international textbook of medecine*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.

TALSO P. I., ALEXANDER P., REMENCHIK P. *Internal medecine based on mechanisms of diseases.* The Mosby Comp., St. Louis, 1978.

VON EULER U., LILJENSTRAND G. J., Phsyol., 1957, **45**; 135.

VON HAYEK H., *Die menschliche Lunge 2 Aufl.* Springer Verlag, Berlin, 1970.

WEIBEL E. R., *Morphometry of the Human Lung.* Springer Verlag, Berlin, 1963.

WIDIMSKY N. Y., *Pulmonary embolism progress in respiraton research*, Volume 13, Karger, New York, 1980.

WIDIMSKY J., *Cor e vasa* , (Praha), 1980, **22**: 217.

*** Case Records of Massachusets General Hospital. Case no 9/1993. N. Engl. J. Med., 1993, **328**: 640–647.

Abrevieri *

AADG	Aspartil-glucozamida
AcCoA	Acetil coenzima A
ACTH	Hormon corticotrop hipofizar
ADA	Adenozindeamidaza
AC	Anhidraza carbonică
AdC	Adenilat ciclaza
ADH	Hormon antidiuretic
ADP	Acid adenozindifosforic
ADS	Activitate dinamică specifică
AG	Acizi graşi
AGL	AG liberi
Ala	Alanina
ALA	Acid aminolevulinic
ALAS	ALA-sintetaza
APRT	Adenozinfosforiboziltransferaza
APUD	Sistem de celule ce captează şi decarboxilează amine
ARP	Activitate reninică plasmatică
Arg	Arginina
ATP	Acid adenozintrifosforic
AVP	Arginin-vasopresina

BALT	Ţestul limfoid asociat bronhiilor
BAV	Bloc atrioventicular
BDGF	Factor de creştere derivat din os
BHE	Bariera hematoencefalică
BMU	Unitate multicelulară osoasă
BPOC	Bronhopneumopatie obstructivă cronică
BRU	Unitate de remodelare osoasă
BSP	Brom-sulfonftaleină
BSU	Unitate structurală de bază

CAH	Hiperplazie corticosuprarenală congenitală
CaM	Calmodulină
cAMP	Ciclic adenozin-monofosfat
CCK	Colecistokinină=pancreozimină
CE	Capacitate expiratorie

---

* Întocmit de Dr. Dan Perețianu.

CDF	Factor derivat din cartilaj
CDGF	Factor de creştere derivat din cartilaj
CDPDG	Citidindifosfat-diacilglicerol
CGRP	Proteină legată de gena calcitoninei
CI	Capacitate inspiratorie
CIF	Factor de inducere cartilaj
Cit	Citoplasmă
Cl	Clearance
CLL	Leucemie limfatică cronică
CoA	Coenzima A
Co Q	Coenzima Q
CPT	Capacitate pulmonară totală
CRF	Capacitate reziduală funcţională
CS	Compus S al Ig A
CSR	Corticosuprarenala
CT	Calcitonina
CV	Capacitate vitală
Cys	Cisteina
DAG	Diacilglicerol
DBP	Proteina ce leagă vitamina D
DDAVP	D-dezamino-AVP
DH...	Dehidrogenaza...
DM	Difuziunea membranei alveolo-capilare
DME	Debit/minut la mijlocul expiraţiei forţate
DNA	Acid dezoxiribonucleic
DOCA	Dezoxicorticosteron acetat
Dp	Difuziunea pulmonară
2,3-DPG	Acid 2,3-difosfogliceric
E	Rezistenţa elastică = $\Delta P/\Delta V$
ΔE	Energie
EDRF	Factor de elaxare endotelială
E-I	Expir/inspir
EHP	Encefalopatie hepato (EH)-portală (EP)
EPA	Edem pulmonar acut
E/S/I/	Raport energie/substanţă/informaţie
FI-XII	Factori ai coagulării
FA	Fosfataza alcalină
FA/CO_0	Concentraţia alveolară CO la început apnee
FA/CO_t	Concentraţia alveolară CO la sfîrşit apnee
FAD	Flavinadenindinucleotid
FFA	AGL
FFK	Fosfofructokinaza
FMN	Flavinmononucleotid
F-1-P	Fructozo-1-fosfat
F-6-P	Fructozo-6-fosfat
FSH	Hormon foliculotrop hipofizar
OVC	Difuziunea hematiilor capilare

G	Glucoza
ΔG	Energie liberă
GABA	Acid gamaaminobutiric
Gal	Galactoza
GDP	Acid guanozindifosforic
GH	Hormon de creştere
GHRH	Hormon eliberator de GH
GIP	Peptic gastric insulinsulinotropic
Gly	Glicina, glicocol
GLI	Imunoreactivitate glucagon-like
Gln	Glutamina
Glu	Acid glutamic
G-1-P	Glucozo-1-fosfat
G-6-P	Glucozo-6-fosfat
GOT	Transaminaza glutamic-oxalacetică
G-6-PDH	G-6-P-DH
GPT	Transaminaza glutamino-piruvică
GSH	Glutation redus
GSSG	Glutation oxidat
GTP	Acid guanozintrifosforic

ΔH	Entalpie
HA	Hidrogen+acid
Hb	Hemoglobină
HBO_2	OxiHb
HDL	Lipoproteine cu greutate moleculară mare
HGPRT	Hidroxiguanin-fosforibozil-transferaza
His	Histidina
HLA	Antigene leucocitare de histocompatibilitate
HMGCoA	Hidroxi-metil-glutaril-CoA
HPL	Cromatografie cu lichid de presiune înaltă
HTA	Hipertensiune arterială
HTGVLDL	VLDL cu hipertrigliceridemie
HTP	Hipertensiune arterială pulmonară
HVA	Hepatita virală acută

IDL	Lipoproteine cu greutate moleculară intermediară
Ig	Imunoglobuline
IGSF	Factor de creştere insulin-like
IL-1/2	Interleukina 1/2
ILeu	Izoleucina
IP	Inozitolfosfat
ISP	Proteina cu sulf şi fier
IRA	Insuficienţa renală acută
IRC	Insuficienţa renală cronică
IRMA	Tehnica imunoradiometrică

J	Joule; sau compus J al Ig

$K/_{eq}$	Constantă de echilibru
L	Lactat
LCAT	Lecitin colesterol acil transferaza
LCS	Lichid cerebrospinal
LDH	Lactic DH
LDL	Lipoproteine cu greutate moleculară scăzută (joasă)
LEC	Lichid extracelular
Leu	Leucina
LH	Hormon luteinizant hipofizar
LIC	Lichid intracelular
LPH	Hormon lipotrop hipofizar
LPL	Lipoproteinlipaza
LRT	Căi respiratorii inferioare
LT (C,D)	Leucotriene (C,D)
LVP	Lizin-vasopresina
MAO	Monoaminooxidaza
MB	Metabolism bazal
MDGF	Factor de creştere derivat din macrofag
ME(A)N	Neoplazie (adenomatoza) endocrină multiplă
Met	Metionina
MΦ/	Macrofrag
ML	Mucolipidoza
MPZ(S)	Mucopolizaharide
mRNA	Acid ribonucleic mesager
MSH	Hormon menlanotrop hipofizar
MSUD	Boala urinilor cu miros de sirop de arţar
NAD	Nicotinadenindinucleotid
NADH	NAD-redus
NADP	NAD-fosfat
NADPH	NADP-redus
NCF	Factor chemotactic neutrofilic
NGF	Factor de creştere a nervului
NK	Celule natural killer
OAA	Acid oxalacetic
OAF	Factor de activare a osteoclastelor
OC	Osteoclacina
oGTT	Test de toleranţă per oral la glucoză
OH-...	Hidroxi...
OH-Pro	Hidroxiprolina
ON	Osteonectina
ORL	Otorinolaringologie
ORN	Ornitina
ΔP	Variaţia de presiune
PCO_2	Presiune parţială CO_2
PO_2	Presiune parţială O_2
$Pa\ (O_2, CO_2)$	Presiune arterială (parţială)
$PA(O_2, CO_2)$	Presiune alveolară (O_2, CO_2)

PAF	Factor de activare plachetară
PAI	Porfiria acută intermitentă
PC	Fosfatidilcolina
PCT	Porfiria cutanea tarda
PDGF	Factor de creştere derivat din trombocit
PEFR	Debit expirator maxim instantaneu de vîrf
PGK	Fosfogliceratkinaza
Pi	Fosfat
PIKES	Sistem de enzime cheie interconvertibile prin P
PEP	Fosfoenolpiruvat
PEPCK	Fosfoenolpiruvat carboxikinaza
PG	Prostaglandine
PI	Presiune parţială (O_2, CO_2) în aerul inspirat
PIE	Pneumopatie interstiţială eozinofilică
PIF	Pneumopatie interstiţială fibrozantă
PIP	Fosfoinozitolfosfat
pH	Logaritm invers al concentraţiei ionilor H
PK A/C	Protein kinaza A/C
PLA 2	Fosfolipaza A2
PLC	Fosfolipaza C
PMN	Polimorfonucleare
P5N	Purin-5′-nucleotidaza
PNP	Purin-nucleotid-fosforilaza
P/O	Raport fosforilare/oxidare
PP	Polipetid pancreatic
PRL	Prolactina
Pro	Prolina
PBG	Porfobilinogen
PRPPS	Fosforibozil-pirofosfat-sintetaza
PsHP	Pseudohipoparatiroidism
PTH	Parathormon
PTH-RP	Peptid legat de PTH
PV	Presiune venoasă
PxV	Presiune x volum
Pyr	Piruvat
QI	Coeficient de inteligenţă
Raw	Rezistenţa la fluxul de aer
RE	Reticul endoplasmatic
REN	RE neted
RES	RE sarcoplasmic
RFG	Rata filtratului glomerular
RIA	Tehnică radioimunologică
RLDO	Radicali liberi derivaţi din oxigen
RMN	Rezonanţa magnetică nucleară
RNA	Acid ribonucleic
ROT	Reflexe osteotendinoase
RUV	Radiaţii ultraviolete
ΔS	Entropie
SAM	Sulf-adenozin metionina

SE	Sistem endocrin
Ser	Serina
S/f	Indice de flotaţie
SGF	Factor de creştere scheletică
SI	Sistem imun
SIADH	Sindrom de secreţie inadecvată de ADH
SM	Spaţiu mort
SM A/F	SM anatomic/funcţional
SN	Sistem nervos
SNC	Sistem nervos central
SRA (SRAA)	Sistem renina angiotensina (aldosteron)
T	Travaliu respirator
TGF	Factor de transfer din os
Thr	Treonina
TL	Transferul gazelor prin membrana alveolo-capilară
Tm	Transport maxim
TNF	Factor de necroliza tumorală
TRH	Releasing TSH
Trp	Triptofan
TSH	Hormon tireotrop hipofizar
TX	Tromboxan
UDP	Acid uridindifosforic
UDP-G	UDP-glucoza
UDPGA	Acid uridin-fosfo-glucuronic
UDP-Gal	UDP-galactoza
URT	Căi respiratorii superioare
ΔV	Variaţia de volum
VA/VE	Ventilaţie alveolară/externă
Val	Valina
VC	Volum curent
VEMS	Volum expirator maxim/secundă
VIMS	Volum inspirator maxim/secundă
VIP	Peptic intestinal vasomotor
VIR	Volum inspirator de rezervă
VLDL	Lipoproteine cu densitate foarte scăzută
Vmax(mx)	Ventilaţia maximă (/minut)
V/Q	Raport ventilaţie/perfuzie
VR	Volum rezidual
VSM	Ventilaţie SM
WDHA	Diaree apoasă, hipokaliemie, aclorhidrie

Mulţumiri. Pentru realizarea acestui material mulţumim dlui Vasile Petrovici de la RomSoft, SA (Bucureşti) şi dnei Irina Brateş de la CIBA-GEIGY (Bucureşti).

Indice de termeni [*]

Abces(c)
    cavitatea bucală 525, 526
    dentar 534
    hepatic piogen/amoebic 425
    periamigdalian 526, 534
    pulmonar perforat 771
Abdomen acut 190
Abetalipoproteinemia 107, 131, 528, 634
Ablație jejun/ileon 477
Absența de acid clorhidric 629
Absorbanți coloizi 625
Absorbția 473, 555, 613
    alcool 477
    cupru 401
    gastrică 562–564
    glucidelor 615, 621–622
    glucozei 480
    hidrosalină 241, 242
    intestinală 619–638
        morfofiziologie 619–624
    lipidelor 612, 616, 623–624
    proteinelor 614, 615, 622–623
    vitamina B 12 618
Abstractizarea 3, 5
Abuz
    alcool (vezi și etilism) 460
    alimentar 220
    caloric 214
    condimente (vezi și condimente) 570
    diuretice 272, 273
    laxative (vezi și laxative) 284, 626
    tutun (vezi și țigara) 518, 570
Acalazia
    cardiei 535, 536
    cricofaringiană 537
    esofag 525, 533, 538, 539
    sugarului 540
Acantocitoza 132
Acantosis nigricans 110
Acatalazia 54
Accelerare tranzit intestinal 625
Accelerații 490
    bruște 812
Acces de astm bronhic 694, 701, 713, 763, 767
Accident vascular (cerebral) 535, 534, 537, 547, 748, 805
Acetaldehid-tiamin-pirofosfat 84
Acetazolamida 256, 293, 305
Acetil-CoA 74, 76, 80, 84, 87, 101, 104, 200 201, 222, 247
    acumulare 88
Carboxikinaza 105
Acetilcolina 331, 333, 369, 481, 503, 565, 567, 677, 835, 837
Acetil-P 12
Aceto-acetil-CoA 160
Aceto-conjugare 427
Acetona 81
Acetonilina 462
Achilie (gastrică) 525, 568–574, 581, 586, 588, 625, 629, 641, 659
    caracteristici fiziopatologice 572–574
    constituțională 571
    dobîndită 571
    forme clinice 571–572
    funcțională 572
    heterofilică 572
    organică 572
Acid
    acetic 11, 527, 656
    acetilacetic 155, 317
    acetil-lipoic 84
    acetil salicilic (ASA) 292, 354, 501, 504
    adipic 161
    alfacetoglutaric 202
    aminoadipic 152, 153
    arahidonic 113, 330–333, 336, 683
    arcanic 140
    arginino-succinic 143, 140
    ascorbic 92, 372
    aspartic 78, 140, 143, 147, 174, 181, 623
    benzoic 156, 157, 427, 654, 657
    betahidroxibutiric 317
    carbonic 298, 300, 308
    ceto-adipic 147, 153
    ceto-glutaric 74, 141
    cianhidric 217
    cis-aconitic 62, 202
    cistein-sulfuric 166
    citidilic 181
    citric 62, 74, 202
    clorhidric 318, 319, 481, 482, 499, 501 504, 505, 540, 555, 558, 560–566 568, 569, 571–574, 580, 588, 613–615, 618, 629
    colalic 560

---

[*] Întocmit de dr. Dan Perețianu.

Contents

Foreword (*M. Saragea*) XXIII

Introduction (*M. Saragea*) XXV

SECTION VII. PATHOPHYSIOLOGY OF METABOLISM 1

Chapter 31. **Basic elements in pathophysiology of living organism metabolism** (*Dan Pereţianu, Marcel Saragea*) 3
- Methodological and nosological delimiting of biological (living) phenomenon 4
  - Biological energy 5
    - The principles of thermodynamics in relation with biological systems 5
      - The first principle of thermodynamics 6
      - The second principle of thermodynamics 6
    - The thermodynamics of the thermodynamic equilibrium in living systems 8
  - The substance of living 15
  - The biological information 20
- The criteria for defining the living/life 23
  - The substantial aspect 23
  - The energetic aspect 26
  - The informational aspect 26
- Regulation, reactivity, adaptation, inadaptation in the metabolic living systems 31
  - The regulation 31
    - Autoregulation 33
    - Regulation by regulators (heteroregulation, extrinsic regulation) 34
      - Proportional regulation 36
      - Regulation by derivation 36
      - Integrated regulation 37
      - Automatic regulation 37
  - The adaptation. Reactivity 38
- References 49

Chapter 32. **Pathophysiology of the cellular general metabolism** (*Dan Pereţianu*) 52
- Introduction 52
- Glucidic metabolism 61

Introduction 61
  Metabolical regulation of the enzyme activity participating in glucidic metabolism and glycemic homeostasis 62
The ways of glucoso-6-phosphate generation 65
  G-6-P generation from glucose 65
    Pathophysiology of the glucose penetration system in cells 65
      Glucose intolerance 65 ✧ Renal diabetes 65 ✧ Hexokinase deficiency 66 ✧ Postreceptorial form of diabetes mellitus 67 ✧ Sorbitol way 67 ✧ Increased hexokinase activity 67
  G-6-P generation from glycogen. Glycogenolysis 67
    Pathophysiology of glycogenolysis 69
      Glycogen storage disease type II 70 ✧ Glycogen storage disease type III 70 ✧ Glycogen storage disease type V 71 ✧ Glycogen storage disease type VII 71 Glycogen storage disease type VIII 71 ✧ Glycogen storage disease type IX 72 ✧ Glycogen storage disease type X 72 ✧ Glycogen storage disease type XI 72
  G-6-P (G-1-P) generation from other oses 72
      Fructose 72 ✧ Galactose 73 ✧ Manose 73 .
    Pathophysiology 73
      Essential fructosemia 73 ✧ Ereditary fructose intolerance 73 ✧ Galactosemia 73 ✧ Galactose intolerance 74
  G-6-P-generation from nonglucidic material. Gluconeogenesis . 74
    Physiology 74
    Pathophysiology of gluconeogenesis 79
      Fructoso 1,6 diphosphatase deficiency 80 ✧ Pyruviccarboxylase deficiency 81 ✧ Phosphoenolpyruviccarboxylase deficiency 81 ✧ Lacticdehydrogenase deficiency 81
Glucose-6-phosphate ways 81
  Glycolysis 81
    Pathophysiology of glycolysis 85
      Decreased glucolysis activity 85
      Glucosophosphate isomerase deficiency 85 ✧ Phosphofructokinase deficiency 85 ✧ Triosophosphate isomerase deficiency 86 ✧ Glyceraldehyde-phosphatedehydrogenase deficiency 86 ✧ Phosphoglyceratekinase deficiency 86 ✧ 2—3 diphosphoglyceratemutase deficiency 86 ✧ 2—3 di-P-glyceratephosphatese deficiency 86 ✧ Pyruvatekinase deficiency 86
      Increased glucolysis activity 86
  Pathophysiology of pyruvic acid decarboxylation 87
  Glucogenesis 87
    Pathophysiology of glucogenesis 88
      Glycogen storage disease type I 88
  Glycogenogenesis 89

Introduction 61
  Metabolical regulation of the enzyme activity participating in glucidic metabolism and glycemic homeostasis 62
The ways of glucoso-6-phosphate generation 65
  G-6-P generation from glucose 65
    Pathophysiology of the glucose penetration system in cells 65
      Glucose intolerance 65 ✧ Renal diabetes 65 ✧ Hexokinase deficiency 66 ✧ Postreceptorial form of diabetes mellitus 67 ✧ Sorbitol way 67 ✧ Increased hexokinase activity 67
  G-6-P generation from glycogen. Glycogenolysis 67
    Pathophysiology of glycogenolysis 69
      Glycogen storage disease type II 70 ✧ Glycogen storage disease type III 70 ✧ Glycogen storage disease type V 71 ✧ Glycogen storage disease type VII 71 Glycogen storage disease type VIII 71 ✧ Glycogen storage disease type IX 72 ✧ Glycogen storage disease type X 72 ✧ Glycogen storage disease type XI 72
  G-6-P (G-1-P) generation from other oses 72
    Fructose 72 ✧ Galactose 73 ✧ Manose 73 .
    Pathophysiology 73
      Essential fructosemia 73 ✧ Ereditary fructose intolerance 73 ✧ Galactosemia 73 ✧ Galactose intolerance 74
  G-6-P-generation from nonglucidic material. Gluconeogenesis . 74
    Physiology 74
    Pathophysiology of gluconeogenesis 79
      Fructoso 1,6 diphosphatase deficiency 80 ✧ Pyruviccarboxylase deficiency 81 ✧ Phosphoenolpyruviccarboxylase deficiency 81 ✧ Lacticdehydrogenase deficiency 81
Glucose-6-phosphate ways 81
  Glycolysis 81
    Pathophysiology of glycolysis 85
      Decreased glucolysis activity 85
      Glucosophosphate isomerase deficiency 85 ✧ Phosphofructokinase deficiency 85 ✧ Triosophosphate isomerase deficiency 86 ✧ Glyceraldehyde-phosphatedehydrogenase deficiency 86 ✧ Phosphoglyceratekinase deficiency 86 ✧ 2—3 diphosphoglyceratemutase deficiency 86 ✧ 2—3 di-P-glyceratephosphatese deficiency 86 ✧ Pyruvatekinase deficiency 86
      Increased glucolysis activity 86
  Pathophysiology of pyruvic acid decarboxylation 87
  Glucogenesis 87
    Pathophysiology of glucogenesis 88
      Glycogen storage disease type I 88
  Glycogenogenesis 89

Pathophysiology of glycogenogenesis 90
Glycogen deficiency 90 ✧ Glycogen storage disease type IV 90 ✧ Leprechaunism 90
Pentosis shunt (the pentosic way) 90
Pathophysiology of pentosis shunt 91
Glucoso-6-phosphate-dehydrogenase deficiency 91 ✧ 6-P-gluconate dehydrogenase deficiency 92 ✧ Increased G-6-PDH activity 92
Glucoronic acid way 92
Pathophysiology of glucuronic acid way 93
Essential pentoruria. Xilulosuria 93
Metabolism of mucopolysaccharides and mucolipids. 93
Troubles of mucopolysaccharides and mucopolylipids metabolism 94
Mucopolysaccharides 94
Mucolipids 97
Metabolism of lipids 97
The metabolism of the intracellular lipids 98
Triglyceride metabolism (triacylglycerol metabolism) 98
Physiology 98
Catabolic phase. Lipolysis 99
The glycerol fate after lypolysis 99 ✧ The fatty acid fate after lipolysis. Fatty acid oxidation 99
Anabolic phase. Triglyceride synthesis. Lipogenesis 103
Pathophysiology of triglyceride metabolism 107
Pathophysiology of TAG-genesis (lipogenesis) 107
Decreased TAG genesis 107 ✧ Increased TAG genesis 107
Pathophysiology of lipolysis 107
Increased lipolysis 107 ✧ Decreased lipogenesis 107
Troubles of the ratio genesis-lysis of triglycerides
Lipodystrophies with fatty tissue loss 111 ✧ Lipodystrophies with fatty tissue gain 112
Metabolism of phospholipids. 113
Pathophysiology of intracellular phospholipids. 115
Phosphocholine and phosphoethanolamine pathophysiology 115
Pathophysiology of inositol compounds 115
Inositol deficiency 115 ✧ Hyperinositolemia 116
Metabolism of sphingolipids 116
Metabolism of cholesterol 119
Pathophysiology of intracellular cholesterol metabolism . . 120
Metabolism of carrier lipids 120
Physiology 123
Pathophysiology 129
Troubles of lipoprotein biogenesis 131
Decreased lipoprotein genesis 131 ✧ Increased lipoprotein genesis 134
Troubles of lipoprotein catabolism 137
Increased lipoprotein catabolism 137 ✧ Decreased lipoprotein catabolism 137

Metabolism of proteins (proteic metabolism) 139
  Metabolism of aminoacids 140
    Physiology 141
    Pathophysiology 142
      Troubles of ureea cycle 144
        Carbamyl-phosphate-synthetase deficiency 144 ✧ Transitory hyperammoniemia 45 ✧ Ornitine-transcarbamylase deficiency 145 ✧ Argininosuccinic synthetase deficiency 145 ✧ Arginino-succinic-liase deficiency 145 ✧ Arginase deficiency 145 ✧ Organic acidemia 145
      Troubles of glycine metabolism 145
        Nonketosic hyperglycinemia 146 ✧ Hyperglycinemia with cetosis 146 ✧ Sarcosemia 146 ✧ D-glyceric aciduria 147 ✧ Hyperoxaluria 147 ✧ Hyperglycinemia by Gly-oxalic acid passway blocking 147 ✧ Hyperglycinuria 147
      Pathophysiology of serine metabolism 147
        Ethanolamminosis 147
      Pathophysiology of threonine metabolism 147
        Hyperthreoninemia 147
      Troubles of alanine metabolism 148
        Hyperbetaalaninemia 148 ✧ Hypoglycemic syndromes by transforming the Ala metabolism 148 ✧ Carnosinemia and carnosinuria 148
      Troubles of branched chain aminoacids 148
        Valemia 150 ✧ Leucin- and isoleucin-transaminase deficiency 150 ✧ Urine disease with maple syrup 150 ✧ Multiple deficiency of dehydrogenase 150 ✧ Isovaleric acidemia 150 ✧ Beta-methyl-chrotonyl-glycinuria 151 ✧ Methylmalonic acidemia 151 ✧ Betacetotiolase deficiency 151 ✧ Propionic acidemia 152
      Troubles of lysine metabolism 152
        Persistent hyperlysinemia 153 ✧ Saccharopinuria 154 ✧ Periodic hyperlysinemia 154 ✧ Hyperpipelatemia 154 ✧ Alphaamino-adipic acidemia 154 ✧ Alphacetoadipic acid dehydrogenase deficiency 154 ✧ Lysine oxidase deficiency 154 ✧ Lys-hydroxylase deficiency 154 ✧ Hydroxylysinuria 154
      Troubles of aromatic aminoacid metabolism 154
        Hyperphenylalaninemias 155 ✧ Hyperthyrosinemia 157 Alcaptonuria 159 ✧ Hawkinsinosis 159 ✧ Albinism 159
      Troubles of glutamic acid metabolism 160
        Glutamic aciduria 160 ✧ Alphacetoglutaric acidemia type I 160 ✧ Alphacetoglutaric acidemia type II 161 ✧ Pyroglutamic acidemia 161 ✧ Glutathionemia 161 ✧ China restaurant syndrome 161
      Troubles of ornitine metabolism 162
        Retinian atrophy 162 ✧ Hyperornitinemia type II 163
      Pathophysiology of arginine metabolism 163
        Arg-Gly transamidase deficiency 163

Troubles of proline and hydroxyproline metabolism . . . 164
Hydroxyprolinemia 164 ✧ Hyperprolinemia I 164 ✧ Hyperprolinemia II 164
Troubles of histidine metabolism 164
Histidinemia 165 ✧ Urocanic aciduria 165 ✧ Forminoglutamic aciduria. Arakawa syndrome 165 ✧ Carnosinase deficiency 165
Troubles of sulphatated aminoacid metabolism 165
Homocystinuria/homocystinemia 166 ✧ Cystationuria 167 ◇ Cystinosis 167 ◇ Hypercystinuria 168 ◇ Sulphitoxidase deficiency 168 ✧ Hypermethioninemia 168 ✧ Hypermercaptolactate-cysteine-disulphiduria 169 ✧ Hypomentioninemia 169 ✧ Taurinuria 169
Troubles of triptophan metabolism 169
Triptophanuria 170 ✧ Xanthurenic aciduria 170 ✧ Hyperhydroxykinurinemia 170 ✧ Hyperactivity of Trippyrolase 170 ✧ Indicanuria 170 ✧ Hydrincuria and indolylacroylglycinuria 170
Complex/Multiple deficiency of tubulorenal and enteral transport of amino acids 170
Hyperdibasic aminoaciduria 171 ✧ Familial iminoglycinuria 171 ✧ Hartnup's disease 171 ✧ Lowe's syndrome 172 ✧ Dicarboxylic aminoacidemia 172 ✧ Histidinuria, cystinuria and lysinuria 172
Protein biosynthesis: plastic function of general metabolism function 172
Physiology 172
Pathophysiology 173
Metabolism of nucleic acids 174
Metabolism of purinic bases 174
Pathophysiology 176
Troubles of PRPPS activity 178
Increased PRPPS activity 178 ✧ Decreased PRPPS activity 179
Troubles of other purinic metabolism enzymes activity . . 179
HGPRT deficiency 179 ✧ Adenosin-demidase deficiency 180 ✧ Purin 5′ nucleotidase deficiency 180 ✧ Purinnucleoside phosphorylase deficiency 180 ✧ Adenin-phosphoribosyl-transferase deficiency 180 ✧ Xanthinuria 180
Metabolism of pyrimidines 181
Pathophysiology 181
Hereditary orotic aciduria 181 ✧ β-aminoisobutyric aciduria 181 ✧ Pirimidin 5′— nucleotidase deficiency 181 ✧ Fragile X chromosome syndrome 182
Pathophysiology of nucleic acids (ensemble) 182
Xeroderma pigmentosum 182
Metabolism of porphyrins (*Dan Perețianu, Dan Sava*) 182
Synthesis and role of hem 182
Pathophysiology of porphyrins 186
Congenital erythropoietic porphyria 190 ✧ Erythro-

poietic protoporphyria 191 ✧ Acute intermittent porphyria 191 ✧ Porphyria variegata 192 ✧ Hereditary coproporphyria 192 ✧ Porphyria cutanea tarda 192 ✧ Pyridoxin dependent anemia 192
Increased activity of hem generation passway 192
Increased activity of porphobilinogen deamidase 192
References 192

Chapter 33. **Oxidative phosphorylation and energetic expenditure of the organism** (*Dan Perețianu*) 199
Introduction 199
Physiology of oxidative phosphorylation 199
Common oxidative metabolic passway 200
Tricarboxylic acid cycle (Krebs cycle) 201
ATP count in tricarboxylic acid cycle 201
Oxidative phosphorylation 203
Oxidative phase (redox) 204
Phosphorylant phase 207
Coupling oxidative with phosphorylant phase 208
Energetic ratio in organism (*Marcel Saragea, Dan Perețianu*) 210
Tissular activity 210 ✧ Body dimensions 212 ✧ Basal metabolism 213 ✧ Dynamic specific activity 215
Pathophysiology of oxidative phosphorylation 216
Troubles of electron transfer (of oxidation) 216
Troubles of coupling phosphorylation with oxidation 218
Decreased coupling phorphorylation with oxidation . . . 218
Increased coupling phorphorylation with oxidation 220
Increased coupling P/O as adaptative phenomenon to cytochrome decreased level 220
Obesity 220
References 226

Chapter 34. **Pathophysiology of hydroelectrolyte equilibrium** (*Horia I. Ursu*). . . . 228
Hydric equilibrium 228
Physiology 228
Compartmental structure of water 228
Transmembranous hydroelectrolytic changes 233
Changes between cellular field and interstitial compartment 233
Transmembranous changes between intravascular and interstitial compartments 234
Regulation of hydrosaline circulation in organism 235
Regulation of hydrosaline contribution. Thirst and appetite for sodium 236
Hydrosaline absorption and distribution 241
Regulation of hydrosaline eliminations 242
Pathophysiology of hydroelectrolyte equilibrium 252
Dehydration 252
Hypertonic dehydration 253 ✧ Hypotonic dehydration 255 ✧ Isotonic dehydration 257
Hyperhydration 258

Hypertonic hyperhydration 259 ✧ Isotonic hyperhydration (edema) 259 ✧ Hypotonic hyperhydration (global) . . . 266
Natrium amount of organism 268
  Physiology 268
  Physiopathology of natrium 270
    Hyponatremia 271
    Hypernatremia 276
Amount of chlorine 278
  Physiology 278
  Pathophysiology of amount of chlorine 279
    Hypochloremia 280
    Hyperchloremia 280
Kalium amount of organism 280
  Physiology 280
  Pathophysiology of kalium amount of organism and distribution in organism 284
    Global troubles of kalium 284
    Troubles of the intercompartmental distribution of kalium 286
    Quantitative variation of kaliemia 287
      Hypokaliemia 287
      Hyperkaliemia 292
References 295

Chapter 35. **Acido-basic equilibrium** (*Daniel Grigorie*) 297
  Physiology 287
    Hydrogen ion concentration 297
    Hydrogen ion sources 297
      Metabolic sources 298
      Respiratory sources 299
    Base sources 299
    Buffer systems 299
      Carbonic acid/bicarbonate buffer system 300
      Phosphate and protein buffer systems 301
      CO_2 buffering 301
    Renal regulation of hydrogen ion secretion 302
      General mechanisms 302
        H^+ Secretion in proximal tubes 304
        H^+ Secretion in distal nephron 305
  Pathophysiology of acid-basic equilibrium 306
    Defining the clinical forms of acido-base troubles 306
    Acid-base troubles 308
      Respiratory acidosis 308
      Respiratory alkalosis 310
      Metabolic acidosis 310
      Metabolic alkalosis 310
  References 321

Chapter 36. **Metabolism of calcium-posphate and magnesium** (*Daniel Grigorie*) . . . 322
    Physiology 322
      Calcium and phosphorus in bone tissue 322

Calcium and phosphorus in extracellular fluid 324
Calcium 324
Phosphorus 325
Intracellular metabolism of calcium and phosphorus 326
Ca^{2+} as second messenger 330
Interaction of calcium messenger system with other similar systems 334
Relationship with cAMP messenger system . . . 334
Relationship with cGMP messenger system . . . 335
Relationship between Ca^{2+} messenger system and arachidonic acid cascade with phosphatidyl inositols 336
Phosphocalcic biodynamics 337
Calcium-Phosphorus interrelationship in plasma . . . 337
Intestine 337
Kidneys 338
Renal excretion of calcium 338
Renal excretion of phosphates 340
Bone 341
Endocrine regulation of calcium and phosphorus, in extracellular fluid (mineral homeostasis). 343
Magnesium amount and functions 345
Pathophysiology of phosphorus, calcium and magnesium (troubles of mineral homeostasis) 346
Hypercalcemia 346
Causes of hypercalcemia 346
Malignant tumors 346
Primary hyperparathyroidism 348
Familial hypocalciurid hypercalcemia 349
Other endocrine diseases 349
Granulomatous diseases 350
Vitaminic intoxications 350
Renal failure 351
Immobilization 351
Idiopathic new-born hypercalcemia 351
Drugs 352
Consequences of hypercalcemia 352
Renal effects 353 ✧ Hypercalcemia and arterial hypertension 353
Pathophysiologic principles of hypercalcemia treatment . . . 353
Hypocalcemia 354
General mechanisms 354
Causes of hypocalcemia 355
Hypoparathyroidism 355
Vitamin D deficiency 357
Increased calcic bone uptake 357
Acute hyperphosphatemia 358
Malabsorption 358
Toxic shock syndrome 358
Calcium chelates 358

Hypercalcitoninemia 358
Hypophosphatemia and phosphorus deficiency 358
Moderate hypophsophatemia 358
Severe hypophosphatemia 360
Hypophosphatemia consequences 361
Hyperphosphatemia 364
Pathophysiology of magnesium metabolism 365
Hypomagnesiemia 365
Gastrointestinal troubles 366
Renal magnesium loss 366
Other hypomagnesiemia causes 367
Hypomagnesiemia-intracellular cations interrelationships . 367
Interrelationships between magnesium and calcium metabolism 367
Interrelationships between magnesium and potassium metabolism 368
Consequences of magnesium depletion 368
Hypermagnesiemia 369
Symptomatology of acute hypermagnesiemia 369
Chronic Mg excess syndrome 369

Chapter 37. Pathophysiology of bone tissue and that of phosphocalcic metabolism regulation at bone level (*Daniel Grigorie*) 370
Physiology 370
Biochemistry of extracellular matrix 370
Organic component 370
Collagen 370
Noncollagenic proteins 372
Anorganic component 373
Bone histology (bone tissue cells) 374
Mechanism of generation and resorption of bone 376
Bone formation 376
Bone matrix mineralization and the bone resorption . . . 376
Remodellation of skeleton 377
Regulator factors in bone generation and resorption 378
Hormones 378
Parathyroid hormone 378
Calcitonine 383
Endocrine system of vitamin D 384
Glucocorticoids 388
Sexual hormones 389
Thyroid hormones 390
Insuline 390
Growth hormone (GH) and somatomedines 390
Growth factors 391
Systemic growth factors 391
Local growth fators 392
Ions (Ca, P) 393

- Pathophysiology of bone tissue 393
  - Osteoporosis 393
    - Pathophysiological mechanisms 393
      - Initial bone density 394
      - Decreased bone mass with age 394
      - Sporadical factors 396
      - Nutritional factors 396
      - Comportamental factors 396
    - Clinical forms 396
      - Primary osteoporosis 397
      - Secondary osteoporosis 399
  - Osteomalacia and rickets 402
    - Definition. Histological aspects 402
    - Pathophysiological classification 402
      - Troubles of endocrine system of vitamin D 405
      - Troubles of phosphate homeostasis 407
      - Calcium deficiency 407
      - Primary diseases of bone matrix 408
      - Inhibitors of mineralization 408
    - Biochemical aspects 409
  - Osteosclerosis 409
    - Definition. Nomenclature. General pathophysiologic mechanisms 409
    - Histomorphometric classification 410
      - Trabecular osteosclerosis 410
      - Mixed and cortical osteosclerosis 411
      - Cortical osteosclerosis 413
      - Focal osteosclerosis 413
      - Osteonecrosis 414
    - Osteochondrodysplasia 415
    - Paget disease 417
    - Ectopic calcifications and ossifications 418
      - Ectopic calcifications 418
      - Ectopic ossifications 419
- References 420

Chapter 38. Pathophysiology of hepatic metabolism. Hepatic failure (*Marcel Saragea, Dan Pereţianu*) 423
- Hepatic morphofunctional unity. Hepatic acinum 423
- Hepatic functions 424
  - Hematopoietic function 425
  - Circulatory hemeostasis function 426
  - Storage function 426
  - Antitoxic function 427
  - Functions related to intermediary metabolism 427
  - Antiinfectious defense and proimmunological functions 428
  - Regeneration function 428
  - Thermoregulation 429
  - Function of biligenesis 429
- Hepatic failure 434
  - Definition 434

Pathophysiology of hepatic failure 436
  Functional asynergy 436
  Biochemical and energetical troubles 437
  Pathophysiological syndromes 439
    Dysmetabolic syndrome 439
    Hepatic cytolytic syndrome 444
    Toxic syndrome 444
    Dyscrinic syndrome 445
    Immunologic syndrome 446
    Syndrome of portal hypertension 446
      Etiology 446
      Pathogeny 448 ◇ Consequencs of the sinusoidal block 449 ◇ Ascites 451 ◇ Hemorrhagia by vascular deficiency 452
    Hepatoportal encephalopathy 453
      HPE pathogeny 453
      Hepatic coma 459
    Icteric syndrome 461
      Prehepatic icter 461
      Hepatocellular icter 463
      Posthepatic icter 469
References 469

SECTION VIII. THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIGESTION 471

Chapter 39. Pathophysiology of digestive integration. General mechanisms (*Marcel Saragea*) 473
  Definitions 473
  Regulation of the absorptive digestive system 479
    Nervous component 479
      Physiology 479
      Functional troubles of digestive system 482
      Troubles of digestive sensitivity 484
        Digestive pain 484
        Muscular contracture 488
        Plenitude sensation 488
        Pyrrosis 488
        Nausea 489
          Pathogenic forms 489
  Endocrine and humoral component 490
      Physiology 490
      Pathophysiological notions related to endocrine digestive system 495
  Protection mechanisms of digestive system 500
      Physical, chemical and biochemical mechanisms 500
        Physiology 500
        Pathophysiology of physical, chemical and biochemical protective mechanisms of digestive mucosa 503
          Peptic ulcer 504 ◇ Enteropathies 506
      Immunological mechanisms 506
        Physiology 506
        Pathophysiology of digestive immune system 508

Chapter 40. **Pathophysiology of the consciousnes phase of digestion** (*Marcel Saragea*) 513

- Motivational behaviour of feeding . . . 513
  - Physiology . . . 513
  - Pathophysiology of hunger sensation, satiety and appetite . . 518
- Alimentary bolus generation . . . 519
  - Physiology . . . 520
    - Saliva . . . 520
    - Mastication . . . 524
  - Pathophysiology of alimentary bolus generation . . . 524
    - Pathophysiology of saliva secretion . . . 524
    - Pathophysiology of mastication . . . 526
- Alimentary bolus transport. Deglutition . . . 527
  - Functional anatomy notions . . . 527
  - Physiology . . . 529
  - Pathophysiology of deglutition . . . 532
    - Bucopharyngian dysphagias . . . 534
    - Pathophysiology of dysphagia by esophagian transport phase troubles (sophagian syndrome) . . . 535
- Defecation . . . 541
  - Physiology . . . 541
  - Pathophysiology of defecation . . . 543
- References . . . 544

Chapter 41. **Pathophysiology of the vegetative phase of digestion** (*Marcel Saragea*). . . 555

- Pathophysiology of gastric secretion . . . 555
  - Morphology and physiology . . . 556
    - Gastric mucosa . . . 557
    - Gastric digestion and absorption . . . 562
    - Regulation of secretory and motor activity of the stomach . . 564
  - Pathophysiology of the secretory activity of the stomach 568
    - Quantitative variation of gastric secretion . . . 568
      - Hypersecretion of gastric fluid . . . 569
      - Achilia . . . 571
        - Clinical forms . . . 571
        - Pathophysiological characteristics . . . 572
      - Qualitative troubles of gastric secretion . . . 574
      - Selective troubles of some components of gastric fluid . . 574
        - Hypersecretion and hyposecretion of pepsinogen. . . 574
        - Secretion troubles of chlorhydric acid . . . 575
    - Qualitative troubles of gastric fluid composition . . . 581
- Pathophysiology of muscular activity and of sfincterian aparatus of the stomach . . . 581
  - Morphophysiology . . . 581
  - Pathophysiology of the motor activity of stomach . . . 584
    - Troubles of gastric tonus . . . 584
    - Troubles of perisaltic movements . . . 586
    - Trubles of the motor activity of the pilor evacuation 586
    - Troubles of the stomach evacuation . . . 588

- Accelerated evacuations 588
- Delayed evacuations 588
- Reversed evacuations 589

- Intestinal secretion pathophysiology (troubles of intestinal chilum generation) 592
  - Generalities 592
    - Proteic exsudation phenomenon 593
  - Morphophysiology notions of small intestine 595
    - Intestinal fluid 598
  - Pathophysiology of intestinal secretion 599
      - Hyposecretion 599 ✧ Hypersecretion 599
  - Exocrine pancreas 600
    - Morphophysiology 600
    - Pathophysiology of exocrine pancreas 602
      - Decreased secretory pancreatic mass 605
      - Troubles of regulation mechanisms 607
  - Biliodigestive function of the liver 608
    - Morphophysiology 608
      - Physiology of biliar secretion 608
      - Physiology notions of biliary salts 610
    - Pathophysiology of biliodigestive hepatic functions. 611
      - Pathophysiology of biliary acid metabolism (biliodigestive syndrome) 612
  - Intestinal (intraluminal) digestion. Synthesis 613
    - Physiology 613
    - Pathophysiology of intraluminal digestion (maldigestion syndrome) 617
- Pathophysiology of intestinal absorption and of enzymoparietal digestion 619
  - Morphophysiology 619
    - Absorption of glucides 621
    - Absorption of proteins 622
    - Absorption of lipids 623
  - Pathophysiology of absorption. Malabsorption syndrome 624
    - Malabsorption of digestive origin 628
        - Secondary malabsorption (maldigestion) 629
        - Malabsorption secondary to gastric digestion troubles . 629
        - Malabsorption secondary to intestinal maldigestion . . 629
      - Malabsorption by enterocytic tract troubles 630
        - Global malabsorption 631
        - Primary selective malabsorption 632
        - Other mechanisms which generate selective malabsorption 635
- Motor activity of intestine 638
  - Morphophysiology 638
  - Pathophysiology of motor activity of the intestine 639
  - Pathophysiology of the motor activity of the duodenum 640
    - Intestinal hyperperistaltism 641
      - Diarrhea syndrome 642
        - Diarrhea classification 644
    - Spasmus and intestinal occlusion 645

Small intestina occlusions 646
Occlusion of the colon 648
Constipation 648
Irritable colon 652
Generation of fecal materia 652
The function of the colic microbian flora 654
Intestinal microbian flora 654
Physiology 654
Pathophysiology of dysbacteriosis 657

SECTION IX. PATHOPHYSIOLOGY OF THE EXTERNAL RESPIRATION . . . 663

Chapter 42. **Respiration function and defense of respiratory (thoraco-pulmonary) system. Generalities** (*Marcel Saragea*) 665

Functional anatomy and physiology 666
Introduction 666
Respiratory function (ventilation) 669
Functional morphologic elements 669
Naso-pharyngo-laringeal level 669
Tracheo-bronchio level 669
Bronhiolo-alveolar level 672
Auxiliary structures of aerial pathway 674
Aerial conduct function. Aerial tide 675
Defense function 678
Functional morphologic elements 678
Tracheo-bronchial level 679
Bronchiolo-alveolar level 682
Defense mechanisms 684
Mechanical mechanisms 684
Humoral mechanisms 685
Cellular mechanisms 686
Complex immune mechanisms 687
Pathophysiology of defense function 689
Pathophysiology of mechanical ways 689
Pathophysiology of bronchial secretion 689
Pathophysiology of muco-ciliary dynamics 689
Pathophysiology of aero-polluttants 690
Pythophysiology of phagocytosis 692
Pathophysiology of immune reactivity at bronchoalveolar level 693

Chapter 43. **Pathophysiology of pulmonary ventilation** (*Marcel Saragea, Dan Perețianu*) 695

Clinical physiology notions 695
Mechanics of pulmonary ventilation 695
Respiratory movements 695
Inspiration 695
Expiration 696
Responsible forces of respiratory movements 697

Elastic retraction of the lung 697
Elastic resistance of thoracic box 698
Tissular resistance 699
Forces necessary to overcome the tide resistance in normal conditions 699
Lung-pleruro-thoracic box couple 699
Clinico-functional parameters of ventilatory mechanics 700
Volumes and capacities 700
Respiratory work 709
Compliance. Elastic force 710
Aerial tide resistance. Viscous force 712
Diffusion of respiratory gases 718
Factors which conditionate the gas diffusion 719
Physical laws which govern respiratory changes 719
Structure and function of air-blood barrier. 720
Sanguine phase of gase diffusion 721
Pulmonary diffusion capacity 722
Alveolar capillary perfusion 725
Ventilation-perfusion ratio 726
Distribution of ventilation. Alveolar ventilation 728
Functional ventilatory fields 733
Determinant factors of alveolar ventilation. 735
Pulmonary mechanical properties 736
The gradient of pleural pression 736
Regulation of pulmonary ventilation. The control of respiration. . . 737
Respiratory centers 737
Chemical component 739
Respiratory reflexes 742
Reflexes of thoracic-pulmonary origin 742
Reflexes with peripheral origin 744
Reflexes with central origin 745
Pathophysiology of external respiration 745
Pathophysiology of ventilation 746
Definition 746
Pathophysiology of elastic forces of the lungs 749
Complex, mixt troubles (unidentified) 749
Pathophysiological features 749
Mechanisms of compensation 751
Pathophysiology of the surfactant 754
Pathophinological mechanisms 754
Clinical situations 754
Pathophysiology of elastic forces of thoracic box 756
Mechanisms of compensation 757
Pathophysiology of tissular forces (diaphragm — mediastinum) 757
Diaphragm troubles 757
Troubles of mediastinal origin 758
Pathophysiology of increased resistance to aerial flow. . . . 759
Definition 759
Pathophysiological mechanisms 760

Specific clinical forms 765
Bronchial asthm crisis 765
Other dispneising clinical conditions 768
Pathophysiology of elastic forces of pleural origin 769
Pathophysiology of the couple lung-pleura-thoracic box . . 769
Pathophysiological mechanisms 769
Clinical forms of collaboration. Pneumothorax 771
Spontaneous pneumothorax 771
Neurogenic pathophysiology of ventilation 773
Troubles of respiratory rhythms 773
Cheyne-Stokes respiration 774
Biot respiration 775
Troubles of frequency and amplitude 775
Pathophysiology of respiratory gas diffusion troubles 776
Pathophysiological mechanisms 777
Abnormal length of diffusion pathway 777
Decreased surface of diffusion 778
Reduced contact time between blood and alveolar air . . 778
Specific clinical forms 779
Fibrosing interstitial pneumopathy 780
Eosinophilic infiltrative pneumopathy 783
Pathophysiglogy of alveolar perfusion 783
Actions which determine decreased perfusion 785
Pathophysiology of ventilation/perfusion ratio 786
Pathophysiological mechanisms 786
Absence of ventilation with normal perfusion 786
Absence of perfusion with normal ventilation 788
Hypoventilation with normoperfusion 788
Increased ventilation with relative deficiency of perfusion 789
Pathophysiology of the distribution of alveolar ventilation. 790
Pathophysiology of emphysema and other troubles of pulmonary parenchyma 790
Definition 790
Morphopathology 790
Evolution 791
Clinical forms 792
Pathophysiological mechanisms 793
Panacinar form 793
Centrolobular form 797
Obstructive syndrome 797
Trouble of gas mixture in lungs 798
Pathophysiological and clinical classification of thoraco-pulmonary disfunctions 798
Pathophysiological classification 799
Obvious respiratory failure 799
Latent respiratory failure. 799
Respiratory pseudofailure 800
Spastic syndrome, hyperventilation syndrome and hypoventilation syndrome of dead space 800
Clinical classification 800

Obstructive respiratory dysfunctions 802
Restrictive respiratory dysfunctions 803
Mixt respiratory dysfunctions 803
Pathogenical classification 804
Ventilatory insufficiency 804
Alveolo-capillary insufficiency 805
Respiratory dysfunctions of central origin 805
Troubles of pulmonary circulation 806

Chapter 44. **Pathophysiology of external contribution of oxygen. Hypoxic hypoxy** (*Marcel Saragea*) 808

Hypobarism 809
Clinical physiology notions 809
Pathophysiology of hypobarism 809
Hypoxic hypoxy. 809
Altitude hypoxy 811
Viciation of atmosphere 813
Hyperbarism 814
Clinical physiologic notions 814
Pathophysiology of hyperbarism 814
References 815

Chapter 45. **Pathophysiology of pulmonary circulation** (*Marcel Saragea*). 818

Functional anatomy notions 818
Clinical physiology notions 822
Regulation of pulmonary arterial pressure 825
Factors involved in pulmonary hemodynamics 827
Pathophysiology of pulmonary circulation 833
Primitive troubles of small circulation 833
Pathophysiological classification of pulmonary hypertension, based on predominant mechanism 835
Passive mechanism 835
Active mechanism 837
Pathophysiological classification of pulmonary arterial hypertension based on area and length of obstacle. 838
Pathophysiology of acute pulmonary edema 839
Cor pulmonale 842
References 844

Abbreviations (*Dan Perețianu*) 845

Index of terms (*Dan Perețianu*) 851

INV 137380

Tehnoredactor: AUREL BUDNIC

Bun de tipar: 28. XII. 1993. Format: 16/70 × 100.
Coli de tipar: 61. C.Z. pentru biblioteci mari:
616 — 092(021) = 59. C.Z. pentru biblioteci mici:
616 — 092

S.C. „UNIVERSUL" S.A. c. 555

ISBN 973-27-0398-9
ISBN 973-27-0397-0

Acela care nu cunoaşte puterea cuvintelor nu poate cunoaşte omul.

Confucius

Dacă aş fi avut mai mult timp ţi-aş fi scris o scrisoare mai scurtă.

(atribuită cînd lui B. Pascal cînd lui Voltaire)

Dacă un om va începe cu certitudini, va sfîrşi cu îndoieli; dar dacă se va mulţumi să înceapă cu îndoieli, va termina cu certitudini.

Fr. Bacon

Nu există un bun scris medical în afara celui bine rescris.

J. Garland (1973)

Un bun scris este o muncă grea, dar care merită efortul.

Ch. Roland (1967)

Să citești, nu pentru a contrazice și a combate și nici pentru a crede și a lua drept bun..., ci pentru a cîntări și a judeca.

Fr. Bacon

Scrisul este un act de creație. Scrisul medical care acoperă o arie importantă a cunoașterii umane nu poate să fie altfel. El nu trebuie conceput ca ceva formal, ca o concesie făcută formei de către omul de știință sau de către medicul practician.

Desigur, mai sînt medici care pot răspunde că nu resimt nevoia de a scrie și a publica. Acestora trebuie să le amintim însă că medicii, printre multe alte obligații profesionale, o au și pe aceea de a comunica cunoștințele și experiența lor și celorlalți colegi, precum și publicului (o sarcină deloc ușoară), ceea ce se poate realiza cît mai bine pe calea scrisului. Nici un medic nu ar putea să se sustragă de la această îndatorire, nu numai profesională dar și etică...

Acad. Marin Voiculescu

Dincolo de simpla comunicare a ideilor, cuvintele mai au încă o misiune: aceea de a permite să ne apropiem unii de alții și... să transformăm singurătatea noastră cosmică într-o comunitate.

F. Marti-Ibanez